

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Departamento de Medicina

**IMPLANTE PERCUTÁNEO DE VÁLVULA AÓRTICA
EN PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA
Y ALTO RIESGO QUIRÚRGICO:**

**SELECCIÓN DE PACIENTES, RESULTADOS DE LA
INTERVENCIÓN Y SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO
CON SEGUIMIENTO DE HASTA 5 AÑOS**

TESIS DOCTORAL

Autor: Pablo Salinas Sanguino

Directores: Doctor José Luis López Sendón
Doctor Raúl Moreno Gómez



**Implante percutáneo de válvula aórtica en pacientes
con estenosis aórtica severa y alto riesgo quirúrgico:
selección de pacientes, resultados de la intervención
y supervivencia a largo plazo con seguimiento de
hasta 5 años.**

Tesis doctoral para acceder al grado de doctor por el Departamento de
Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Dirigida por los Dres. Jose Luis López Sendón y Raúl Moreno Gómez.

Presentada por Pablo Salinas Sanguino.

Madrid, 2014.

a Elena y Julia

a mis padres

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Jose Luis López Sendón y Raúl Moreno, que me han guiado no sólo durante esta Tesis Doctoral, sino también de durante mi formación en cardiología y cardiología intervencionista. Gracias por vuestro tiempo, apoyo y estímulo.

A Ángel, Guillermo, Santiago y Luis, mis maestros en el intervencionismo cardiaco, gracias por todo lo que me habéis enseñado. También por vuestra contribución a este trabajo.

A Rafa y Esteban, con quien di los primeros pasos de investigación en medicina. A todos los cardiólogos que me han enseñado el arte de la cardiología. A los residentes que compartieron conmigo ese tiempo fantástico de aprendizaje, y que tanto también me enseñaron.

A Sergio y Diego, por el tiempo que habéis dedicado a este proyecto. A David Filgueiras y David Dobarro, que iniciaron la base de datos. A todos los que han contribuido al desarrollo de este trabajo y que no puedo mencionar individualmente.

A Elena, que me apoya y me orienta. Que me regala tiempo para que este trabajo haya sido posible. A Julia, que me dibuja una sonrisa diaria.

A mis padres, sin vosotros esto no habría sido posible. Me habéis enseñado a esforzarme y mejorar cada día. Gracias a vuestro empeño en mi educación.

A mi familia, que es tan necesaria. A mis suegros. A mis amigos, sobre todo los que son ya también familia.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	9
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	13
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Estenosis aórtica: una enfermedad compleja.	19
1.2. Técnicas de tratamiento quirúrgico de la estenosis aórtica.	24
1.3. Valvuloplastia aórtica con balón.....	27
1.4. Implante percutáneo de válvula aórtica. Breve historia y descripción de la técnica.	28
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	41
2.1. Justificación.....	43
2.2. Objetivos.	43
2.3. Diseño del estudio	44
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
3.1. Selección de la muestra.	47
3.2. Descripción del programa de IPVA.	49
3.3. Parámetros estudiados, recogida de datos y seguimiento.....	55
3.4. Definición de las variables del estudio.	57
3.5. Seguimiento.	59
3.6. Análisis estadístico.....	60
3.7. Consideraciones éticas.	63
3.8. Declaración de originalidad y publicaciones asociadas.	63

4. RESULTADOS	65
4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	67
4.1.1. Características clínicas.	67
4.1.2. Valvulopatías asociadas.....	69
4.1.3. Enfermedad coronaria.	70
4.1.4. Descripción de los procedimientos realizados. Resultados inmediatos y a medio plazo de los procedimientos de IPVA.	71
4.1.5. Datos ecocardiográficos basales y post-procedimiento inmediato.....	74
4.2. OBJETIVO PRINCIPAL.	77
4.2.1. Supervivencia a largo plazo de los pacientes intervenidos mediante implante percutáneo de válvula aórtica.	77
4.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.	81
4.3.1. Mortalidad y morbilidad del procedimiento durante el ingreso hospitalario.	81
4.3.2. Causas de mortalidad durante el seguimiento.	85
4.3.3. Acontecimientos adversos mayores durante el seguimiento.	87
4.3.4. Factores asociados a la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento.	93
4.3.5. Seguimiento ecocardiográfico a largo plazo de la función protésica....	98
4.3.6. Comparación de mortalidad observada en el procedimiento y esperada por los <i>scores</i> de mortalidad quirúrgicos.....	103
4.3.7. Comparación de accesos transfemoral y transapical.....	105
4.3.8. Pronóstico comparativo de los pacientes seleccionados y no seleccionados para IPVA.	111

5. DISCUSIÓN.....	117
5.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO. RESULTADOS INMEDIATOS Y A MEDIO PLAZO DE LOS PROCEDIMIENTOS.	119
5.1.1. Diseño y selección de variables del estudio.....	119
5.1.2. Población del estudio, volumen del centro y procedimientos <i>off label</i>	121
5.1.3. Resultados inmediatos y a medio plazo de los procedimientos de IPVA.	123
5.2. OBJETIVO PRINCIPAL.	129
5.2.1. Supervivencia a largo plazo de los pacientes intervenidos mediante implante percutáneo de válvula aórtica.	129
5.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.	133
5.3.1. Mortalidad y morbilidad del procedimiento durante el ingreso hospitalario.	133
5.3.2. Causas de mortalidad durante el seguimiento.	135
5.3.3. Acontecimientos adversos mayores durante el seguimiento.	137
5.3.4. Factores asociados a la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento.	139
5.3.5. Seguimiento ecocardiográfico a largo plazo de la función protésica...141	
5.3.6. Comparación de mortalidad observada en el procedimiento y esperada por los <i>scores</i> de mortalidad quirúrgicos.....	144
5.3.7. Comparación de accesos transfemoral y transapical.....	145
5.3.8. Pronóstico comparativo de los pacientes seleccionados y no seleccionados para IPVA.	146
5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	149

6. CONCLUSIONES.....	153
6.1. OBJETIVO PRINCIPAL.	155
6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.	157
7. BIBLIOGRAFÍA.....	161
ANEXOS.....	179
ANEXO 1. Listado y definiciones de las variables.....	181
ANEXO 2. Listado de publicaciones en revistas científicas y comunicaciones presentadas en congresos asociadas al programa de implante percutáneo de válvula aórtica.....	199

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AIT	Accidente Isquémico Transitorio.
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i> . Red de daño renal agudo.
ASC	Área de Superficie Corporal.
AVA	Área Valvular Aórtica.
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i> . Consorcio académico de investigación en sangrados.
BRI	Bloqueo de Rama Izquierda.
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i> . Cirugía de revascularización coronaria.
cm	Centímetros.
CV	CoreValve.
dl	Decilitros.
DM	Diabetes Mellitus.
DS	Desviación eStándar.
DTDVI	Diámetro TeleDiastólico de Ventrículo Izquierdo.
DTSVI	Diámetro TeleSistólico de Ventrículo Izquierdo.
EA	Estenosis Aórtica.
EMR	Escala Modificada de Rankin.
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
ES	Edwards-SAPIEN.
FEVI	Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo.
HR	<i>Hazard Ratio</i> . Razón instantánea de riesgos.

IAM	Infarto Agudo de Miocardio.
IAo	Insuficiencia Aórtica.
IC95%	Intervalo de Confianza del 95%.
ICP	Intervención Coronaria Percutánea.
IMC	Índice de Masa Corporal.
IPVA	Implante Percutáneo de Válvula Aórtica.
m	Metros.
mg	Miligramos.
ml	Mililitros.
mm	Milímetros.
mmHg	Milímetros de mercurio.
Mort.	Mortalidad.
NYHA	<i>New York Heart Association</i> . Asociación neoyorquina de cardiología.
OR	<i>Odds Ratio</i> , razón de probabilidades u oportunidades.
PARTNER	<i>Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial</i> . Estudio de implante de válvula aórtica transcáteter.
PSP	Presión Sistólica Pulmonar.
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> . Característica operativa del receptor.
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease</i> . Riesgo, daño, fallo, pérdida de función renal, insuficiencia renal en fase terminal.
seg	Segundos.
SVQ	Sustitución Valvular Quirúrgica.
TA	TransApical.
TF	TransFemoral.

Trat.	Tratamiento.
TS	TranSubclavia.
TSVI	Tracto de Salida de Ventrículo Izquierdo.
VARC	<i>Valve Academic Research Consortium.</i> Consorcio académico de investigación valvular.
Vs.	Versus.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Estenosis aórtica: una enfermedad compleja.

La estenosis aórtica (EA) es la causa más frecuente de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) en adultos. Aunque posiblemente a nivel mundial la etiología más habitual de EA sea la afectación por fiebre reumática, en los países desarrollados la etiología más frecuente es la EA degenerativa o senil^{1,2}. La EA degenerativa o senil se produce sobre una válvula anatómicamente normal (trivalva) en edades avanzadas, especialmente a partir de los 70 años; pero también puede aparecer sobre válvulas con anomalías congénitas (habitualmente válvula bicúspide) a partir de la quinta década de la vida. Otras causas de EA son excepcionales (enfermedad de Fabry, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Paget, etc.). La EA es la valvulopatía adquirida más frecuente, con una prevalencia de hasta el 4,6% en pacientes mayores de 75 años, y la primera causa de cirugía cardiaca valvular en el paciente adulto³.

La EA degenerativa o senil se produce por engrosamiento y calcificación del tejido valvular. Este proceso previamente se creía de tipo exclusivamente degenerativo, pero recientes investigaciones han hallado datos que orientan hacia un proceso activo, con ciertas similitudes a la aterosclerosis. Se han descrito fenómenos de acumulación de lipoproteínas oxidadas, inflamación y calcificación, que en un proceso lento y mayoritariamente subclínico acaban causando finalmente fusión de las comisuras y limitación de la apertura de la válvula^{4,5}.

El diagnóstico, clasificación de severidad y seguimiento de la progresión de la EA se realiza mediante ecocardiografía transtorácica en la gran mayoría de los casos, siendo inusual la necesidad de otras técnicas como ecocardiograma transesofágico, cateterismo o tomografía axial computerizada. Los criterios actuales para clasificar una EA como severa que se han tomado como referencia para esta Tesis Doctoral son los recomendados por

las últimas guías de práctica clínica para enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología⁶ publicadas en el año 2012 (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de severidad en la EA según las guías de práctica clínica para enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología⁶.

Criterios de Severidad en la Estenosis Aórtica
Área valvular aórtica (AVA) $<1 \text{ cm}^2$.
AVA indexada por área de superficie corporal (ASC) $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.
Gradiente medio $>40 \text{ mmHg}^a$.
Velocidad máxima del jet $>4 \text{ m/seg}^a$.

a. En presencia de gasto cardíaco y flujo transvalvular normal.

La historia natural de la enfermedad se inicia con un largo período latente o asintomático en el que la válvula progresivamente pierde su estructura normal, se calcifica y el área valvular efectiva se reduce. El ritmo de progresión de la degeneración valvular es muy variable para cada individuo, pero la progresión media en distintos estudios es bastante homogénea, describiéndose un aumento medio de entre 4 y 7 mmHg del gradiente medio y descenso de $0,1 \text{ cm}^2$ de área valvular por año⁷. El periodo asintomático es relativamente seguro en términos de mortalidad relacionada con la EA, con una mortalidad inferior al 1% por muerte súbita⁸. Sin embargo, se ha detectado una mortalidad global superior a la esperada en la población general secundaria a enfermedad cardiovascular en el periodo asintomático, en probable relación con la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo y dislipemia^{5,9}. Los síntomas aparecen normalmente cuando la EA se considera hemodinámicamente severa y clásicamente se ha descrito la triada de insuficiencia cardíaca, angina y síncope, aunque frecuentemente la presentación suele ser más sutil como disnea de esfuerzo, tolerancia reducida al ejercicio, mareo o dolor torácico de esfuerzo.

En la fase asintomática no existe ningún tratamiento específicamente recomendado para prevenir el avance de la enfermedad, más allá de la promoción de la salud y el control de factores de riesgo cardiovascular. Se aconseja mantener seguimiento ecocardiográfico periódico, con mayor frecuencia a mayor severidad de la enfermedad. Las guías de práctica clínica para enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan evaluación cada 6 meses en EA severa asintomática, anual en EA leve o moderada con calcificación significativa y cada 2 o 3 años en pacientes con EA leve sin calcificación significativa⁶.

Cuando el paciente comienza a tener síntomas y se plantea el reemplazo valvular, existen dos áreas principales de incertidumbre: la atribución de los síntomas a la valvulopatía y los gradientes aórticos bajos en presencia de disfunción ventricular. En la población afectada por EA, habitualmente en edades avanzadas, puede resultar difícil atribuir claramente la sintomatología a la valvulopatía ya que muchos pacientes pueden tener además enfermedad pulmonar asociada, desacondicionamiento físico, edemas de origen multifactorial o dolor torácico no cardiogénico. Se ha propuesto la ergometría como herramienta con valor pronóstico, ya que una prueba normal tiene un buen valor predictivo negativo para muerte súbita y no se describen complicaciones significativas¹⁰, si bien en otro estudio no parece aportar valor añadido dentro de un modelo multivariable prospectivo¹¹. La ergometría se utiliza en la práctica clínica como instrumento para desenmascarar síntomas en pacientes que se sospechen autolimitados, cuando la historia clínica no es concluyente o en presencia de síntomas equívocos. Otros parámetros, como el péptido natriurético auricular o la presencia de hipertrofia ventricular desproporcionada en ausencia de hipertensión arterial tienen una utilidad marginal. Los parámetros derivados de estas pruebas para apoyar la sustitución valvular se muestran en la Tabla 2. Es importante recalcar que no existe ninguna indicación con nivel de evidencia A, es decir, beneficio demostrado en múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis de los mismos.

Tabla 2. Indicaciones actuales de SVQ en la estenosis aórtica, con su clase de recomendación y nivel de evidencia. Adaptado de las guías de práctica clínica para enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología⁶.

Indicación de Sustitución Valvular Quirúrgica (SVQ)	Clase	Nivel de Evidencia
SVQ indicada en EA severa y cualquier síntoma relacionado con la EA.	I	B
SVQ indicada en EA severa en pacientes que van a ser operados de revascularización coronaria quirúrgica (CABG), cirugía de aorta ascendente u otra valvulopatía.	I	C
SVQ indicada en EA severa asintomática con disfunción de ventrículo izquierdo (FEVI <50%) no atribuible a otra causa.	I	C
SVQ indicada en EA severa asintomática con prueba de esfuerzo que demuestra síntomas de esfuerzo claramente relacionados con EA.	I	C
SVQ debería ser considerada en pacientes de alto riesgo con EA severa sintomática candidatos a implante percutáneo de válvula aórtica (IPVA) pero en los que el <i>Heart Team</i> decide SVQ en función de la anatomía y el riesgo individual.	Ila	B
SVQ debería ser considerada en EA asintomática con prueba de esfuerzo mostrando caída de presión arterial por debajo de la basal.	Ila	C
SVQ debería ser considerada en pacientes con EA moderada que va a ser operada de CABG, aorta ascendente u otra valvulopatía.	Ila	C
SVQ debería ser considerada en pacientes sintomáticos con EA severa de bajo flujo y bajo gradiente (<40 mmHg) con FEVI normal tras cuidadosa evaluación de la severidad de la EA.	Ila	C
SVQ debería ser considerada en pacientes sintomáticos con EA severa de bajo flujo y bajo gradiente con demostración de reserva de flujo.	Ila	C
SVQ debería ser considerada en pacientes asintomáticos con FEVI normal y ninguna de las anomalías previas en la prueba de esfuerzo, si el riesgo quirúrgico es bajo y con alguno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> EA muy severa definida como velocidad pico >5,5 m/seg. Calcificación severa de la válvula y tasa de progresión de la velocidad pico $\geq 0,3$ m/seg anual. 	Ila	C
SVQ podría ser considerada en pacientes sintomáticos con EA severa de bajo flujo y bajo gradiente y disfunción ventricular izquierda sin reserva de flujo.	Ilb	C
SVQ podría ser considerada en pacientes asintomáticos con EA severa, FEVI normal y ninguna de las anomalías previas en la prueba de esfuerzo, si el riesgo quirúrgico es bajo y con alguno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> Elevación marcada de niveles de péptido natriurético confirmados por medidas repetidas y sin ninguna otra explicación. Elevación del gradiente medio en esfuerzo >20 mmHg. Excesiva hipertrofia de ventrículo izquierdo en ausencia de hipertensión. 	Ilb	C

Aunque este estudio se centra en la EA, muchas veces coexisten ambos tipos de disfunción valvular en algún grado. En la Tabla 3 se muestran las indicaciones de sustitución valvular quirúrgica (SVQ) en la insuficiencia aórtica según las guías de práctica clínica para enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología⁶.

Tabla 3. Indicaciones actuales de SVQ en la insuficiencia aórtica, con su clase de recomendación y nivel de evidencia. Adaptado de las guías de práctica clínica para enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología⁶.

Indicación de Sustitución Valvular Quirúrgica (SVQ)	Clase	Nivel de Evidencia
SVQ indicada en insuficiencia aórtica severa sintomática.	I	B
SVQ indicada en insuficiencia aórtica severa asintomática con FEVI en reposo $\leq 50\%$	I	B
SVQ indicada en insuficiencia aórtica severa en pacientes que van a ser operados de CABG, cirugía de aorta ascendente u otra valvulopatía.	I	C
SVQ debería ser considerada en insuficiencia aórtica severa asintomática con FEVI en reposo $> 50\%$ si hay dilatación severa del ventrículo izquierdo: DTDVI > 70 mm, o DTSVI > 50 mm, o DTSVI > 25 mm/m ² de ASC.	Ila	B

DTDVI, diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo. DTSVI, diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo.

La determinación de la severidad de la estenosis y el beneficio de la sustitución valvular puede ser difícil de evaluar en presencia de gradientes transvalvulares bajos debido a disfunción ventricular o bajo gasto cardiaco. Este subgrupo de pacientes se denomina genéricamente EA de bajo gradiente (gradiente medio < 40 mmHg) y comprende varias subcategorías en función de la presencia o no de bajo flujo (volumen latido indexado ≤ 35 ml/m²) y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (FEVI $< 50\%$) con las diferentes combinaciones posibles. Los pacientes con EA de bajo flujo y bajo gradiente (independientemente de la FEVI) son un subgrupo con mayor morbilidad en la sustitución valvular quirúrgica (SVQ) y con mayor porcentaje de persistencia de síntomas tras la cirugía¹²⁻¹⁵.

La selección de los pacientes con bajo flujo y bajo gradiente que se beneficiarán de la SVQ frente a los pacientes con FEVI reducida pero EA sólo leve o moderada (también denominada pseudoestenosis aórtica) que no se beneficiarán de SVQ es muy compleja. Son útiles técnicas como la ecocardiografía con dobutamina e incluso cateterismo y estudio hemodinámico con dobutamina, añadiendo a los parámetros hemodinámicos clásicos la estimación de la resistencia valvular y la reserva contráctil^{16,17}. Los parámetros derivados de esta prueba para apoyar la sustitución valvular se muestran en la Tabla 2. En cualquier caso la indicación de reemplazo valvular en estos pacientes sigue siendo controvertida.

El pronóstico de la EA severa cambia significativamente con la aparición de síntomas, de forma que la supervivencia en pacientes no intervenidos cae rápidamente. La mortalidad de la EA severa con tratamiento médico en series históricas es significativamente alta con una supervivencia media de sólo 0,5 – 4,7 años; y tasas de mortalidad de 24 – 69% a dos años y 79% a tres años¹⁸⁻²⁰. No hay ningún tratamiento médico que haya obtenido beneficio pronóstico en esta enfermedad, ni siquiera retrasar la evolución de EA no severas, a pesar de recientes ensayos con estatinas a la luz de los últimos hallazgos sobre la fisiopatología de la EA^{21,22}.

1.2. Técnicas de tratamiento quirúrgico de la estenosis aórtica.

La valvulotomía o comisurotomía abierta de la válvula aórtica, con o sin reparación valvular, fue la primera cirugía desarrollada como tratamiento de la EA. La técnica se realiza bajo circulación extracorpórea y consiste en abrir la fusión comisural y desbridar los velos; en caso de incompetencia valvular puede ser necesario la reconstrucción valvular. En la EA congénita del neonato o del niño la técnica se ha mantenido sin apenas modificaciones hasta nuestros días, con excelentes resultados especialmente en caso de

morfología de válvula tricúspide y en ausencia de hipoplasia de ventrículo izquierdo o TSVI^{23,24}. En adultos, la técnica se utilizó ampliamente en la primera mitad de la década de los 60 con aceptables resultados a corto plazo²⁵. Sin embargo, la valvulotomía abierta se abandonó a favor del homoinjerto valvular en la segunda mitad de la década de los 60 por tener un riesgo de mortalidad quirúrgica superior al homoinjerto, además de la alta probabilidad de restenosis en el seguimiento a largo plazo²⁶.

La sustitución valvular aórtica quirúrgica fue el primer tratamiento que consiguió modificar la historia natural de la enfermedad^{20,27,28}. Desde las primeras cirugías en humanos descritas en la década de los 50, han aparecido grandes avances en la tecnología de las válvulas, las técnicas quirúrgicas, de circulación extracorpórea y en los cuidados postquirúrgicos, estableciéndose la SVQ como el tratamiento de elección para la práctica totalidad de pacientes con EA severa sintomática. Se utilizan tanto prótesis mecánicas (actualmente los modelos bi-disco de forma mayoritaria) como opciones bioprostéticas (homoinjertos de cadáver, autoinjertos con válvula pulmonar también conocido como cirugía de Ross, o xenoinjertos con bioprótesis de pericardio bovino, porcino o equino montadas o no sobre un soporte). En el escenario actual de la EA calcificada del adulto, las opciones más habituales son dos: prótesis mecánica o bioprótesis de pericardio animal, siendo ésta última la opción preferida en mayores de 65 años sin otra indicación de anticoagulación o que no tengan otra válvula mecánica previa⁶.

A pesar de que nunca se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, la comparación de la SVQ con series históricas claramente apoya la intervención para mejorar el pronóstico en la EA. Series históricas retrospectivas demuestran un 91% de pacientes en clase funcional I-II de la *New York Heart Association* (NYHA) en los supervivientes de SVQ, tras un seguimiento medio de 55 meses²⁷. En otra serie retrospectiva, la supervivencia a 3 años fue del 87% en el grupo de SVQ comparado con 21% en el grupo no operado²⁰. Actualmente tiene unos muy buenos resultados, con una mortalidad global

media del 2,9 – 3,7% en la SVQ aislada y 4,5 – 5.5% en la SVQ asociada a CABG^{29,30}.

Las indicaciones de sustitución valvular quirúrgica actuales según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología⁶ se muestran en la Tabla 2.

Los predictores con mayor impacto en la mortalidad de la SVQ son la FEVI deprimida³¹, clase funcional avanzada, EA de bajo gradiente³², volumen quirúrgico del hospital (relación inversa con la mortalidad)³³, y necesidad de CABG u otra cirugía valvular en el mismo procedimiento³⁴. La evaluación de riesgo se realiza normalmente a través de escalas o *scores*, el más conocido de los cuales en Europa es el EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; <http://www.euroscore.org/calcp.html>)³⁵, que se ha actualizado recientemente en su segunda versión EuroSCORE-2 (<http://www.euroscore.org/calc.html>)³⁶. El más extendido a nivel global probablemente es el norteamericano STS (*Society of Thoracic Surgeons*; <http://riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/>)³⁰.

Sin embargo, más de un tercio de los pacientes candidatos a SVQ no son operados^{1,37}. La razón principal para no ser intervenidos es en la mayoría de los pacientes su elevado riesgo quirúrgico, pese a que varios trabajos han subrayado la sobreestimación del riesgo y la escasa precisión para calibrar el riesgo individual de las escalas de riesgo actuales³⁸⁻⁴⁰. Otras razones son la edad avanzada (si bien no ha demostrado ser por sí sola un buen marcador de pronóstico en la SVQ⁴¹), la hepatopatía, la aorta en porcelana, la presencia de injertos arteriales coronarios, la hipertensión pulmonar y/o disfunción ventricular derecha, el denominado tórax hostil, la presencia de otras enfermedades asociadas que limitan su calidad o esperanza de vida, y finalmente también en ocasiones la negativa del paciente a una cirugía mayor⁴². Especialmente las comorbilidades son reconocidas como la primera causa de rechazo de SVQ, siendo las más frecuentes la insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cerebrovascular, diabetes o en-

fermedad tumoral^{38,43}. Otras variables clínicas relevantes pero poco evaluadas de forma sistemática son la fragilidad del paciente, la demencia o deterioro cognitivo, la anemia y la delgadez u obesidad extremas⁴⁴⁻⁴⁷.

En este contexto de pacientes con EA y necesidad de reemplazo valvular que son rechazados para SVQ se han desarrollado las técnicas percutáneas.

1.3. Valvuloplastia aórtica con balón.

La valvulotomía o valvuloplastia aórtica con balón se ha utilizado con éxito desde hace más de 30 años en la EA congénita del niño, como alternativa a la valvulotomía o otras técnicas quirúrgicas⁴⁸. A corto plazo tiene un buen balance entre beneficio y riesgo, si bien a medio y largo plazo en torno al 30% del los pacientes tienen necesidad de reintervención, sobre todo por desarrollo de insuficiencia aórtica^{49,50}. La valvuloplastia aórtica con balón para la EA del adulto fue desarrollada en la década de los 80 por Alain Cri-bier, y fue utilizada con gran entusiasmo inicial en pacientes con alto riesgo para SVQ, dados los buenos resultados hemodinámicos inmediatos⁵¹. En una descripción breve de la técnica se toma un acceso arterial habitualmente femoral, se avanza una guía a través de la válvula aórtica de forma retró-grada y se infla un balón con la intención de fracturar la calcificación de los velos, abrir las comisuras fusionadas y como resultado ganar área valvular. Dos grandes registros en la década de los 90 evidenciaron resultados inferiores a la cirugía, derivados principalmente por la alta (superior al 20%) tasa de complicaciones, principalmente vasculares, y por la enorme tasa de resteno-sis (hasta 80% en 15 meses)⁵²⁻⁵⁴. Otros estudios confirmaron que no tenía efecto sobre la mortalidad en la historia natural de los pacientes con EA sin-tomática, por lo que el procedimiento cayó en desuso⁵⁵.

Con el advenimiento de los procedimientos de implante percutáneo de válvula aórtica (IPVA), y dado que la mayor parte de los mismos precisan de una valvuloplastia aórtica con balón previa al implante definitivo de la prótesis, se ha recuperado en cierta medida la utilización de la valvuloplastia aórtica con balón como procedimiento aislado. El aumento de uso de la técnica ha sido favorecido por la reducción de calibre del material, principalmente de los balones de dilatación^{56,57}. En las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología persiste como un procedimiento recomendado como puente a la SVQ o IPVA sólo en caso de pacientes hemodinámicamente inestables con alto riesgo quirúrgico o en pacientes con EA severa sintomática que requieren cirugía urgente no cardíaca (recomendación tipo IIb, nivel de evidencia C)⁶. Además de estas indicaciones, algunos grupos (especialmente en Norteamérica) la utilizan de forma paliativa en casos seleccionados en los que se ha rechazado cualquier otra terapia invasiva, a pesar del incierto beneficio.

1.4. Implante percutáneo de válvula aórtica. Breve historia y descripción de la técnica.

Aunque la idea de implantar de forma percutánea una prótesis valvular es relativamente antigua, los primeros diseños no tuvieron éxito⁵⁸⁻⁶⁰. El IPVA se desarrolló a finales de los 90, realizándose en 2002 el primer implante en humanos⁶¹. Desde la comercialización de las primeras válvulas a partir de 2005, esta tecnología ha crecido exponencialmente en pocos años hasta ser en la actualidad una alternativa al menos no inferior a la cirugía en pacientes de alto riesgo quirúrgico⁶².

La primera válvula comercialmente disponible fue la Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences), desarrollada a partir del prototipo diseñado por el equipo de Alain Cribier (válvula de Cribier-Edwards), que posteriormente

evolució al modelo THV y finalmente al XT (Figura 1). Dado que es la válvula que se ha utilizado en este trabajo, la discusión se centrará sobre todo en su perfil de pacientes y resultados. Igualmente, la compañía Medtronic adquirió el diseño de la válvula CoreValve y la desarrolló casi paralelamente en el tiempo; hoy cuenta con la misma aceptación y prácticamente las mismas indicaciones que la primera, por lo que resulta imposible en muchos casos no comparar y discutir también sus resultados⁶³. Recientemente nuevas válvulas han obtenido el marcado CE y empiezan a estar disponibles comercialmente en España; además muchas otras se encuentran en diversas fases de desarrollo con los primeros implantes en humanos^{64,65}.

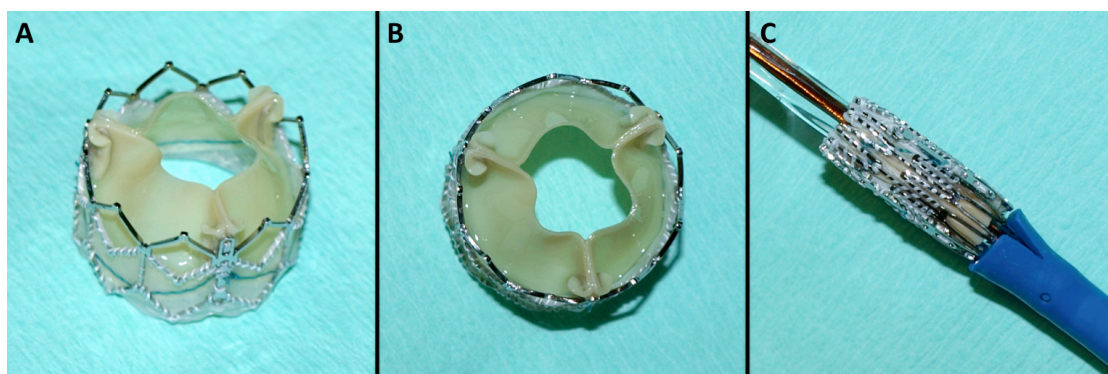


Figura 1. Prótesis Edwards SAPIEN XT, en su posición expandida (A y B), y crimpada sobre el catéter de liberación (C).

El proceso de selección de pacientes se inicia con una evaluación clínica para confirmar la necesidad de reemplazo valvular. Una vez confirmada la indicación de sustitución valvular, la selección de los candidatos se basa en criterios de acceso vascular, criterios anatómicos valvulares y criterios de riesgo quirúrgico⁶⁶. El acceso vascular se evalúa habitualmente mediante angiografía y tomografía axial computerizada, y con los sistemas actuales se puede realizar con un diámetro mínimo de 6 mm. Aunque los primeros casos se realizaron por vía anterógrada (por acceso venoso femoral y punción transeptal), en la actualidad el implante se realiza por vía retrógrada arterial

transfemoral⁶⁷. La ventaja de un acceso venoso en cuanto a complicaciones vasculares fue limitada por la complejidad de la punción transeptal y la posibilidad de daños en la válvula mitral. El acceso femoral puede ser por punción directa (bajo control angiográfico habitualmente) y cierre percutáneo (habitualmente con dispositivo Prostar XL, de Abbott Vascular); o bien por disección quirúrgica, punción directa de la arteria expuesta, y cierre quirúrgico.

En caso de anatomía femoral desfavorable, se puede optar por acceso transapical (Figura 2) en la Edwards-SAPIEN (a través de mini-toracotomía y punción directa del ápex cardiaco)⁶⁸ o por acceso axilar (arteria axilar, habitualmente izquierda) en la Medtronic CoreValve⁶⁹. Recientemente se ha desarrollado, con ambos sistemas, el acceso quirúrgico directo transaórtico (a través de mini-toracotomía y exposición de la aorta ascendente)⁷⁰.

La selección clínica de los pacientes es crucial para el éxito del programa de IPVA. Un equipo multidisciplinar o *Heart Team*, compuesto por cardiólogos clínicos, cardiólogos intervencionistas, cirujanos y anestesiólogos cardiacos debe dirigir el proceso de selección.

La indicación principal actual de IPVA es para pacientes con EA severa sintomática que el *Heart Team* considera no candidatos a SVQ por alto riesgo quirúrgico, habitualmente derivado de comorbilidades severas. En pacientes con alto riesgo quirúrgico (generalmente aceptado como mortalidad esperada en EuroSCORE $\geq 15\%$ o STS score $\geq 10\%$) pero que podrían ser también candidatos a SVQ, el *Heart Team* debe individualizar la decisión en función del beneficio y riesgo de cada técnica⁶.

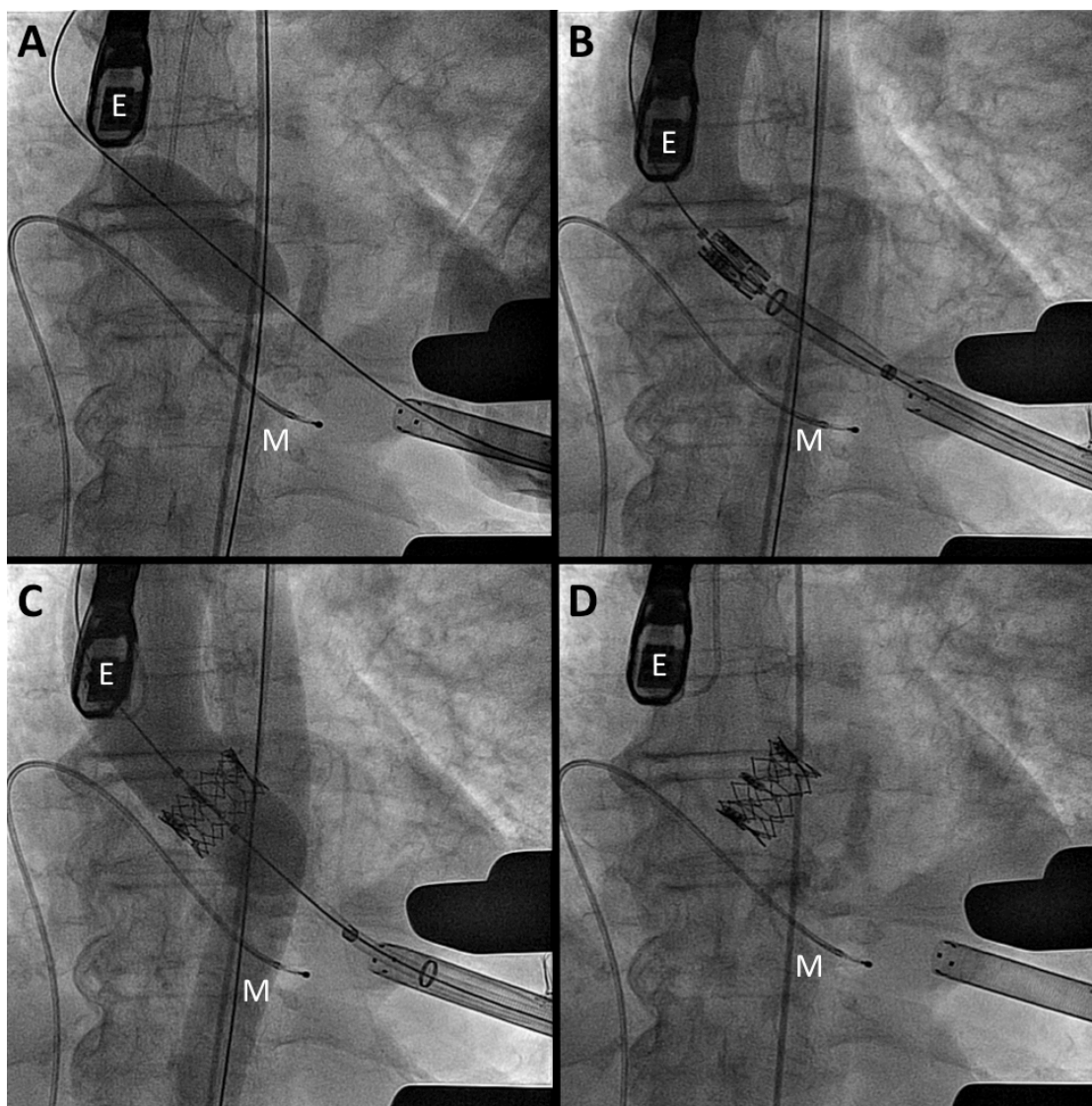


Figura 2. Implante por acceso transapical de válvula Edwards-SAPIEN: valvuloplastia (A); ajuste de la posición de la prótesis aún crimpada sobre el catéter de liberación (B); implante de la prótesis (C); e imagen final con la prótesis liberada (D). Nótese en C la retención de contraste en aorta ascendente por la oclusión completa del flujo sanguíneo durante el implante. E, sonda de ecocardiograma transesofágico. M, catéter de marcapasos endovenoso.

Existen otras indicaciones de IPVA llamadas *off label*, que son aquellas no aprobadas por el fabricante del dispositivo y/o las autoridades regulatorias, en las que el IPVA se usa de modo compasivo al no existir otra alternativa terapéutica. Entre ellas la más extendida es el implante sobre una bioprótesis aórtica previa degenerada, o *valve in valve*. Si bien se debe des-

tacar que no se dispone de evidencia que pueda recomendar su uso de rutina en el momento actual, estas indicaciones se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Indicaciones de IPVA no aprobadas, también llamadas *off label*.

Indicaciones <i>off label</i> de IPVA
Características anatómicas fuera de las recomendaciones del fabricante ⁷¹ .
Doble lesión aórtica con predominio de insuficiencia o insuficiencia aórtica pura con perfil anatómico favorable ⁷² .
EA sobre válvula bicúspide ⁷³ .
Implante <i>valve in valve</i> dentro de otra prótesis biológica disfuncionante ⁷⁴ .
Implante sobre un IPVA previo con fallo de implante o con disfunción protésica ⁷⁵ .
Implante en posiciones distinta a la aórtica, como mitral, tricúspide o pulmonar ^{75,76} .

Las contraindicaciones absolutas para el procedimiento de IPVA^{6,65} se exponen en la Tabla 5, y se pueden resumir en tres categorías: contraindicaciones anatómicas, excesiva disfunción ventricular y corta esperanza de vida por otras comorbilidades distintas de la EA.

Para el procedimiento de IPVA se requiere un quirófano con un buen sistema de fluoroscopia o bien una sala de hemodinámica híbrida (con posibilidad de realizar el procedimiento en ambiente estéril). El procedimiento normalmente es realizado por cardiólogos intervencionistas cuando se realiza acceso transfemoral, con o sin colaboración de cirujanos vasculares. En los casos de procedimientos transaórticos o transapicales los operadores son cirujanos cardiacos. En algunos centros se realizan todos los procedimientos por equipos mixtos de cardiología intervencionista y cirugía cardiaca. Habitualmente un anestesiólogo está presente durante la intervención. Un equipo de enfermería especializado es muy importante, al menos dos personas, una para el montaje de la prótesis en el catéter de liberación y otra como asistente de los operadores.

Tabla 5. Contraindicaciones generales para procedimientos de IPVA^{6,65}.

Contraindicaciones absolutas de IPVA
Anillo aórtico de tamaño diferente al recomendado para las medidas de prótesis existente (en el periodo del estudio y para Edwards-SAPIEN <18 mm ó >27 mm).
Contraindicaciones anatómicas individuales para cada tipo de acceso: transfemoral, transapical, etc.
Disfunción ventricular muy severa (FEVI <20%).
Hipertensión pulmonar severa con disfunción de ventrículo derecho.
Miocardiopatía hipertrófica.
Ictus en los 6 meses previos.
Infarto agudo de miocardio en los 6 meses previos.
Evidencia de trombo, masa o vegetación intracardiaca.
Demencia incapacitante.
Cualquier comorbilidad que limite la esperanza de vida a menos de 12 meses.

La técnica se realiza bajo anestesia general o sedación profunda, con uno o varios accesos venosos centrales, un catéter de marcapasos transitorio y en algunos centros bajo control continuo con ecocardiograma transesofágico. Habitualmente se realiza primero una predilatación con balón de la válvula nativa (valvuloplastia aórtica), si bien actualmente se realizan también implantes sin valvuloplastia aórtica inicial. Este último abordaje tiene las potenciales ventajas de menor embolización de material y de evitar el deterioro hemodinámico secundario al procedimiento de valvuloplastia⁷⁷.

Las dilataciones con balón (predilatación, implante en la Edwards-SAPIEN, postdilatación si precisase) se realizan bajo estimulación ventricular rápida (en torno a 200 latidos por minuto) para reducir el gasto cardiaco y evitar el desplazamiento del balón. El implante se realiza posicionando el plano valvular protésico a una altura similar al plano valvular nativo, si bien el stent que soporta la válvula protruye aproximadamente un tercio en el TSVI y dos tercios en los senos de Valsalva (Figura 3).

Tras el procedimiento el paciente ingresa habitualmente en una unidad de cuidados intensivos durante 24 o 48 horas. Se vigilan las complicaciones

precoces, entre ellas el bloqueo atrioventricular completo que puede aparecer de forma diferida, motivo por el que se deja el marcapasos endovenoso de forma profiláctica al menos 24 horas. Posteriormente permanecen en planta de hospitalización durante un periodo variable hasta el alta hospitalaria, en los casos sin complicaciones el ingreso completo es de unos 6 o 7 días.

Al alta se recomienda tratamiento con ácido acetil-salicílico 75 – 100 mg diarios de forma indefinida y clopidogrel 75 mg diarios durante 6 meses. Este tratamiento se utiliza de forma empírica y por consenso, dado que no hay evidencia sobre el régimen antitrombótico ideal de mantenimiento.

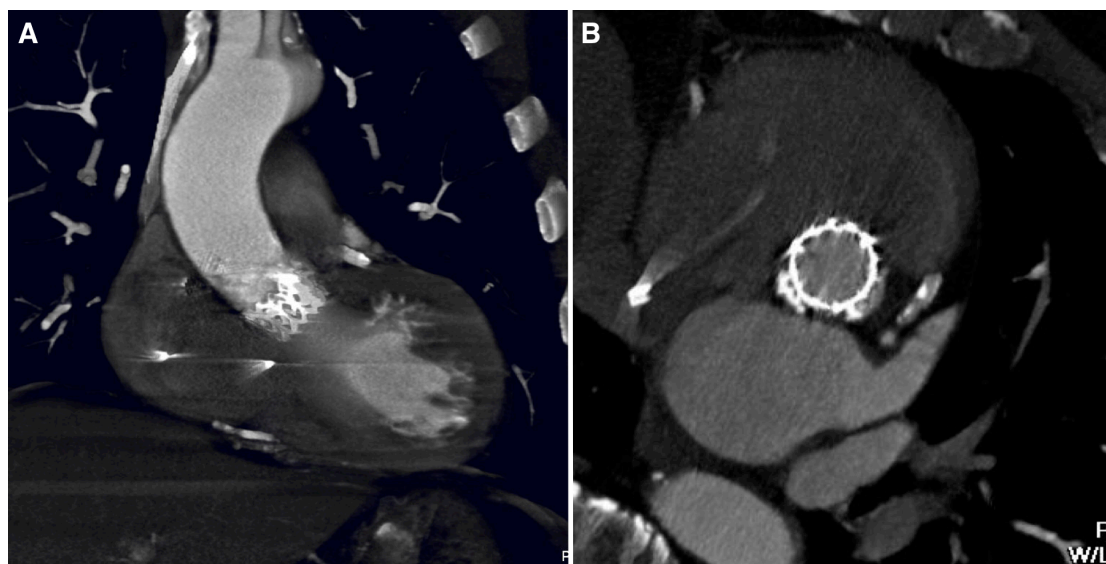


Figura 3. Tomografía axial computerizada mostrando en reconstrucciones multiplanares la posición correcta de la válvula de Edwards SAPIEN tras su implante, en los ejes longitudinal (A) y transversal (B) del TSVI.

Globalmente, el procedimiento de IPVA se lleva a cabo con éxito en un porcentaje de pacientes habitualmente superior al 90 % (rango de 90 – 98% entre diferentes series publicadas⁷⁸⁻⁸¹). Las complicaciones más frecuentemente descritas^{63,65} en los procedimientos de IPVA o en el post-procedimiento inmediato se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Complicaciones más frecuentes de los procedimientos de IPVA^{63,65}.

Complicaciones del IPVA
Shock y/o bajo gasto cardíaco durante estimulación rápida o durante manipulación de catéteres en TSVI.
Rotura de anillo aórtico u otras complicaciones de aorta ascendente.
Taponamiento cardíaco, por guía de implante, cable de marcapasos en acceso transfemoral o por el propio acceso transapical.
Obstrucción coronaria.
Complicaciones vasculares, sobre todo en acceso transfemoral: hemorragia, disección, trombosis, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma, hematoma.
Ictus.
Trastornos de conducción y bloqueo atrioventricular con necesidad de implante de marcapasos (hasta varios días después del implante).
Embolización, migración o colocación incorrecta de la prótesis.
Necesidad de conversión a cirugía abierta o de circulación extracorpórea.
Insuficiencia periprotésica.

Los estudios que mayor nivel de evidencia pueden aportar a esta técnica con la válvula de Edwards-SAPIEN hasta la fecha son los dos ensayos clínicos aleatorizados PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial*). El IPVA demostró no inferioridad respecto a la SVQ en pacientes de alto riesgo quirúrgico en el estudio aleatorizado PARTNER A (mortalidad al año de 24,3% frente a 26,8% y a dos años 33,9% versus 35% respectivamente, Figura 4-A). En este estudio el grupo IPVA tuvo más complicaciones vasculares y más ictus a 30 días y un año. La disfunción protésica (insuficiencia perivalvular) fue más frecuente en el grupo IPVA. Sin embargo, el grupo SVQ tuvo mayor tasa de nueva fibrilación auricular y más sangrado mayor que el grupo IPVA^{62,82}. En el PARTNER B, el IPVA demostró mejorar el pronóstico y la clase funcional respecto a tratamiento médico (incluyendo valvuloplastia) en pacientes inoperables (mortalidad al año de 30,7% frente a 50,7% y a dos años 43,4% versus 68% respectivamente, Figura 4-B). Sin embargo la tasa de complicaciones vasculares y de ictus (6,7 frente al 1,7% a 30 días) fue mayor en el grupo IPVA^{83,84}.

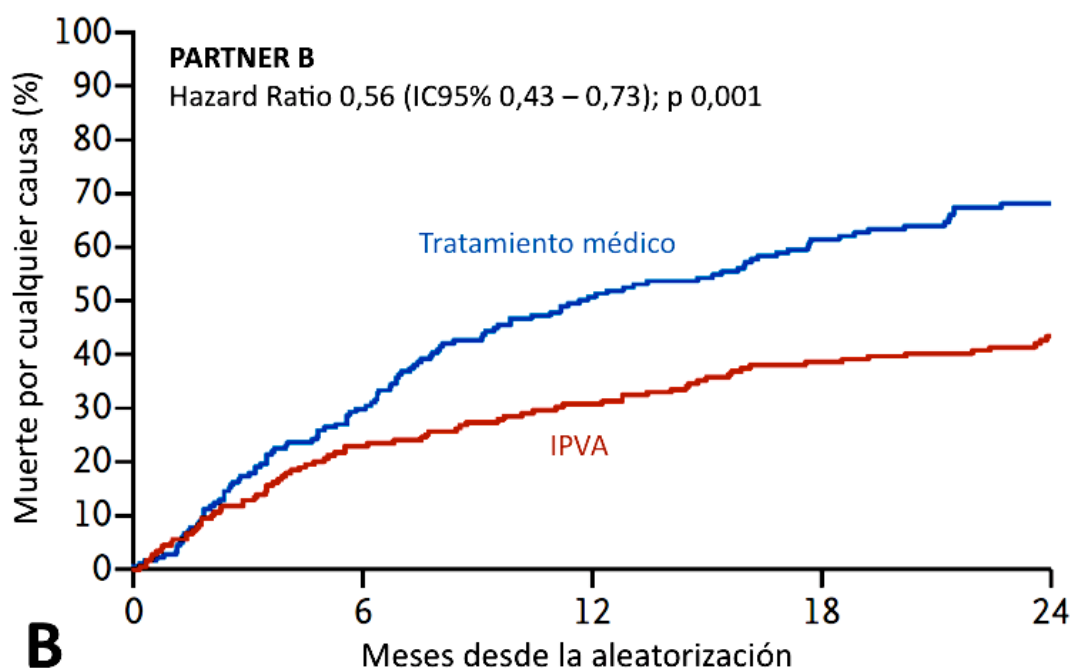
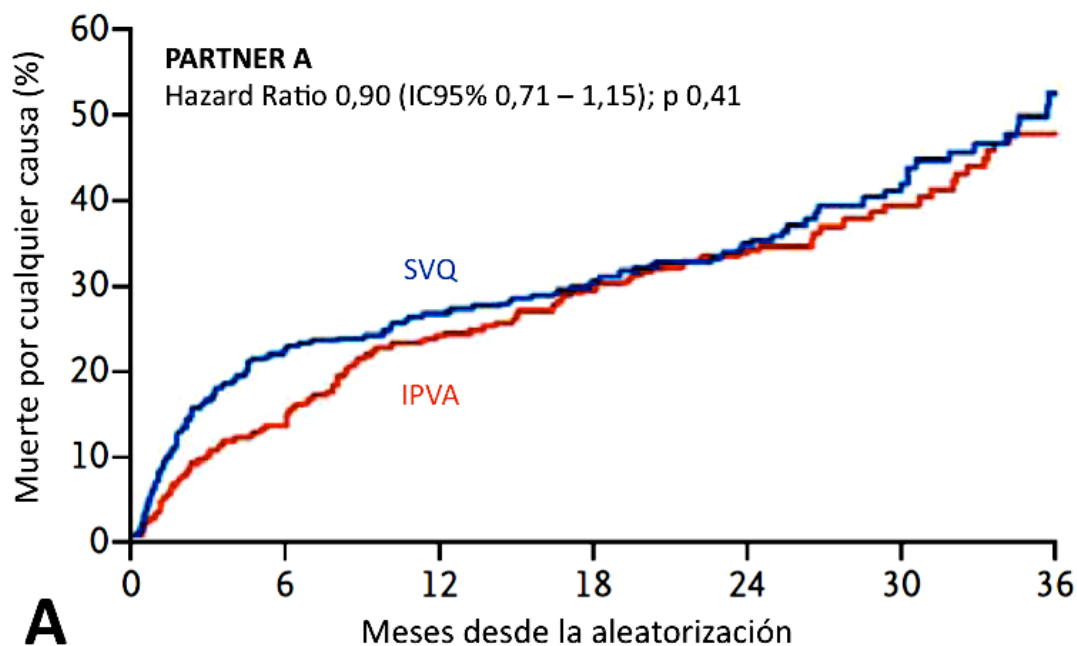


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de muerte por cualquier causa en los estudios PARTNER A (A) y PARTNER B (B). Adaptado de Kodali et al. y Makkar et al, respectivamente^{82,84}.

Con la válvula CoreValve también existe un estudio aleatorizado frente a SVQ de reciente publicación⁸⁵. En este estudio multicéntrico Norteamericano se incluyeron 745 pacientes en 45 centros con el objetivo primario de

mortalidad por cualquier causa a un año del procedimiento, evaluando hipótesis de no inferioridad y de superioridad. La población, de 83 años de media, era de menor riesgo global que la del PARTNER A (EuroSCORE logístico medio de 17,7 – 18,6 en el estudio de CoreValve frente a 29 en el PARTNER A). Los resultados fueron favorables hacia el procedimiento de IPVA: mortalidad al año 14,2% en grupo IPVA frente a 19,1% en grupo SVQ, superando los límites de significación estadística tanto de no inferioridad como de superioridad. El grupo de IPVA tuvo más incidencia de complicaciones vasculares, taponamiento cardíaco e implante de marcapasos definitivo; mientras que el grupo SVQ tuvo más incidencia de sangrados, insuficiencia renal post-procedimiento y nueva aparición de fibrilación auricular.

Varios registros combinando distintos accesos incluso distintos tipos de válvulas han publicado cifras de mortalidad al mes en torno al 5% – 15%, al año alrededor de 15% – 30,7% y a dos años de seguimiento en torno a 26,3% – 43,4%.

En general los pacientes que reciben IPVA por acceso transapical tienen peor perfil de riesgo basal y peor pronóstico en el seguimiento comparados con los pacientes de acceso transfemoral, aunque no todos los estudios son coincidentes en este sentido, y el tipo de acceso sigue siendo un motivo de debate.

Varios predictores independientes de mortalidad se han identificado en distintos registros en diferentes escalas temporales, y no siempre coincidentes entre los diferentes estudios. Los factores predictores de mortalidad a 1 año de los estudios más relevantes (registros no aleatorizados, todos ellos multicéntricos, con más de 500 pacientes cada uno de ellos) se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Predictores independientes de mortalidad por cualquier causa a 1 año descritos en diferentes estudios tras un procedimiento de IPVA.

Predictores independientes de mortalidad a 1 año en IPVA
Insuficiencia protésica moderada o severa post-procedimiento ^{81,86,87} .
EuroSCORE ^{86,88} .
Insuficiencia renal ^{81,88} .
Ictus previo ⁸¹ .
Clase funcional NYHA III – IV ⁸⁶ .
Enfermedad hepática ⁸⁸ .
EPOC ^{a, 87} .
Tabaquismo ^{b, 88} .

a. La significación para EPOC en el modelo multivariable era límite: *Hazard Ratio* (HR) 1,41 e intervalo de confianza al 95% (IC95%) 1 – 1,98; p=0,05. b. La presencia de tabaquismo fue factor predictor independiente en el IPVA por acceso transfemoral, no así en el acceso transapical.

El crecimiento del número de procedimientos de IPVA ha sido exponencial en los últimos años, si bien persisten numerosas áreas de incertidumbre en relación a esta técnica. La más importante probablemente, que es a la que se dirige esta Tesis Doctoral, es la durabilidad a largo plazo de este tipo de válvulas. Además, el perfil de paciente en que se usa esta técnica actualmente (pacientes muy ancianos con importantes comorbilidades y limitación de la esperanza de vida por factores extracardiacos) hace que la valoración del balance de beneficio y riesgo sea compleja y que los criterios de selección de pacientes para la técnica no estén completamente establecidos.

Varios estudios en curso se centran en el paciente con riesgo quirúrgico intermedio con diseños de no inferioridad respecto a la SVQ. Otros se dirigen hacia el manejo de la enfermedad coronaria diagnosticada en el cateterismo previo o hacia la terapia antitrombótica al alta. Las nuevas prótesis comercialmente disponibles tienen estudios y registros en marcha. En el futuro, y aunque hay ya cierta experiencia con dos modelos de prótesis transcáteter, nuevos dispositivos en fase de lanzamiento generarán nuevas incertidumbres y heterogeneidades en la comparación entre SVQ e IPVA y entre

distintos fabricantes de dispositivos de IPVA. Varias complicaciones de la técnica, como los eventos neurológicos, la tasa de implante de marcapasos y la insuficiencia protésica preocupan a la comunidad científica y son áreas de intensa investigación. Si la técnica sigue creciendo con ayuda del incremento de experiencia de los operadores y mejoras técnicas, podríamos incluso llegar a ver un ensayo clínico aleatorizado entre SVQ e IPVA en pacientes sin contraindicación quirúrgica alguna.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación.

El tratamiento de la estenosis aórtica severa con indicación de sustitución valvular y alto riesgo quirúrgico mediante implante percutáneo de válvula aórtica es una técnica de reciente desarrollo. Se desconoce la evolución a largo plazo de los pacientes intervenidos mediante esta técnica. Especialmente los datos de supervivencia, seguimiento clínico y durabilidad de la prótesis son escasos más allá de los dos o tres años post-procedimiento.

2.2. Objetivos.

El objetivo principal del estudio es:

1. Analizar a largo plazo (hasta 5 años) la supervivencia libre de muerte por cualquier causa de una cohorte de pacientes consecutivos con estenosis aórtica severa, indicación de sustitución valvular y alto riesgo quirúrgico, intervenidos mediante implante percutáneo de válvula aórtica.

Los objetivos secundarios son:

1. Describir la morbilidad y mortalidad del procedimiento durante el ingreso hospitalario.
2. Describir las causas de mortalidad durante el seguimiento.
3. Describir los acontecimientos adversos mayores durante el seguimiento.
4. Analizar los factores asociados a la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento.

5. Describir el seguimiento ecocardiográfico a largo plazo.
6. Comparar la mortalidad observada en el procedimiento y la esperada por los *scores* de mortalidad quirúrgicos.
7. Comparar los resultados de los accesos transfemoral y transapical.
8. Analizar el pronóstico de los pacientes seleccionados y no seleccionados para IPVA.

2.3. Diseño del estudio

Para alcanzar estos objetivos se diseñó un estudio observacional, descriptivo, analítico, prospectivo y con seguimiento, incluyendo todos los pacientes consecutivos a los que se realizó un implante percutáneo de válvula aórtica en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, en el periodo comprendido entre Junio de 2008 y Junio de 2012. El seguimiento clínico finalizó en Julio de 2013.

Adicionalmente, en el mismo periodo de tiempo, se incluyeron y se realizó seguimiento clínico de todos los pacientes evaluados por el *Heart Team* para un posible procedimiento de IPVA, fueran o no seleccionados finalmente para el mismo. El seguimiento de este subestudio finalizó en Enero de 2013 y se excluyeron los pacientes fallecidos durante el proceso de evaluación en los que una decisión final sobre la estrategia terapéutica no fue tomada por el *Heart Team*.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Selección de la muestra.

En el estudio se incluyeron todos los pacientes remitidos a la sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario La Paz para evaluación de un posible procedimiento de IPVA, entre Junio de 2008 y Julio de 2012.

Todos los pacientes tenían el diagnóstico previo de EA severa, definida según las guías de práctica clínica para enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología⁶ como cualquiera de los siguientes: área valvular aórtica (AVA) $<1 \text{ cm}^2$; AVA indexada por área de superficie corporal (ASC) $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; gradiente medio $>40 \text{ mmHg}$; velocidad máxima del jet $>4 \text{ m/seg}$ (los dos últimos en presencia de gasto cardíaco y flujo transvalvular normal). Además todos los pacientes habían sido considerados como de alto riesgo quirúrgico definido como mortalidad esperada en EuroSCORE $\geq 15\%$ o STS *score* $\geq 10\%$, o bien derivado de otros factores o comorbilidades que impliquen alto riesgo en la SVQ: hepatopatía significativa, aorta en porcelana, presencia de injertos arteriales coronarios, hipertensión pulmonar y/o disfunción ventricular derecha, o el denominado tórax hostil (anomalías anatómicas del tórax, adherencias o complicaciones de cirugías previas, daños por radiación, etc.)⁴².

De un total de 157 pacientes consecutivos remitidos para IPVA e incluidos en la base de datos en este periodo se seleccionaron los 79 pacientes a los que se realizó una intervención de implante de prótesis aórtica percutánea para el objetivo principal y los objetivos secundarios 1 a 7. El objetivo secundario 8 (pronóstico comparativo de los pacientes seleccionados y no seleccionados para IPVA) utilizó todos los pacientes evaluados, aunque excluyó del análisis los 8 pacientes fallecidos antes de finalizar el proceso de evaluación.

Los 79 pacientes seleccionados para IPVA por el *Heart Team* se incluyeron de forma consecutiva sin exclusión de ningún paciente, y se realizó seguimiento prospectivo de los acontecimientos adversos intrahospitalarios y extrahospitalarios al alta (en visitas clínicas y seguimiento telefónico).

El primer procedimiento de IPVA se realizó en Junio de 2008. El seguimiento clínico para el objetivo principal se cerró el 31 de Julio de 2013, de manera que los pacientes tendrían un seguimiento mínimo de 12 meses y máximo de hasta 5 años después del procedimiento de IPVA.

Los 70 pacientes evaluados pero no seleccionados para IPVA por el *Heart Team* se siguieron únicamente de forma telefónica y anual y se incluyeron en un subestudio cuyo seguimiento finalizó en Enero de 2013.

El flujo de pacientes se esquematiza en la Figura 5. Los pacientes para evaluación eran remitidos desde el propio servicio de Cardiología o Cirugía Cardíaca, desde otros servicios del hospital (frecuentemente Geriátrica o Medicina Interna) o desde otras áreas sanitarias (Hospital de la Cruz Roja y Hospital Infanta Sofía). En total se evaluaron 157 pacientes, de los que 79 (50,3%) fueron intervenidos por IPVA (64 por vía transfemoral y 15 por vía transapical), y 70 (44,6%) no fueron seleccionados para IPVA: 13 fueron reconvertidos a SVQ convencional, 12 diferidos por no encontrar indicación actual de intervención de la EA, y 45 rechazados de toda terapia invasiva por diversas causas. Ocho pacientes (5,1%) fallecieron en distintas fases de la evaluación, antes de la decisión final del *Heart Team* de realizar o no un IPVA y fueron excluidos del estudio.

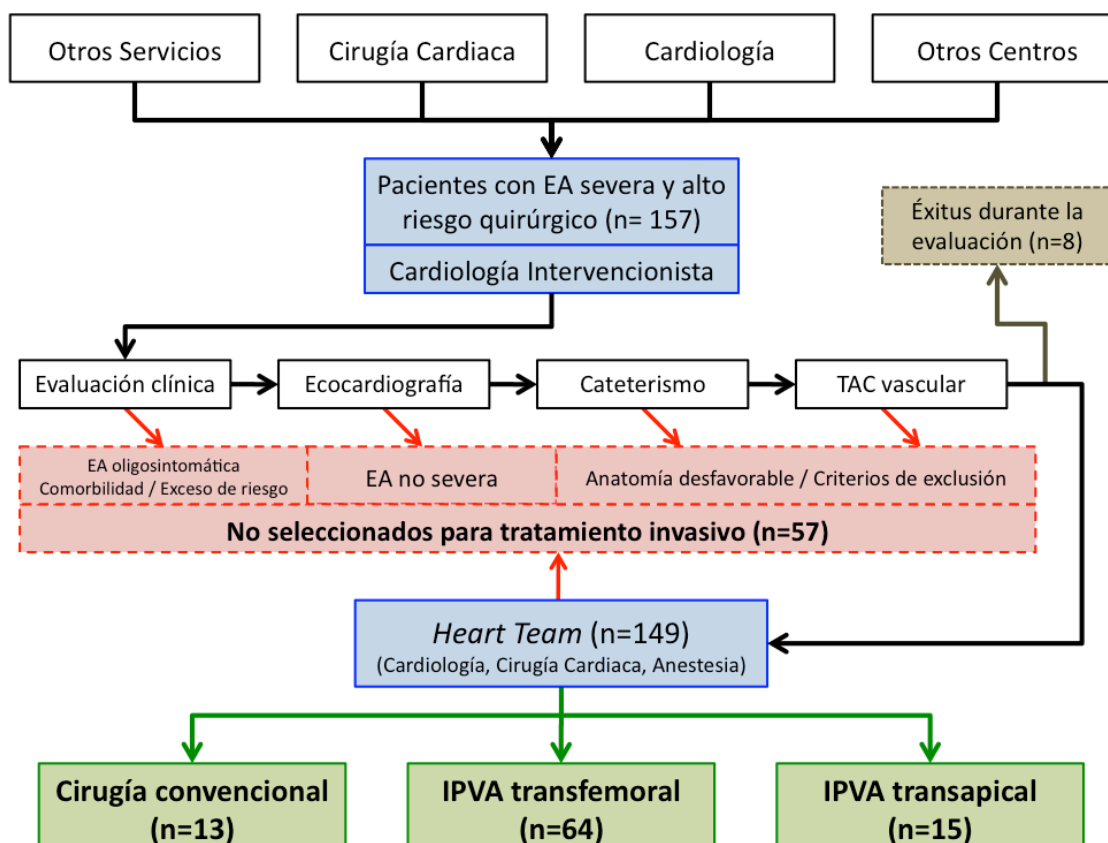


Figura 5. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.

3.2. Descripción del programa de IPVA.

El programa de IPVA del Hospital Universitario La Paz se inició en 2008 desde el Servicio de Cardiología, incorporando al mismo a los servicios de Cirugía Cardíaca, Cirugía Vascular, Radiología y Anestesia.

Los pacientes recibidos para evaluación de posible IPVA eran evaluados en una primera consulta clínica en la que se confirmaban los síntomas atribuibles a la valvulopatía. Posteriormente se estudiaban mediante ecocardiograma transtorácico para confirmar la severidad de la lesión valvular, valorar la función ventricular y descartar o evaluar otras cardiopatías asociadas a su valvulopatía aórtica.

Una vez confirmada la severidad de la EA, se realizaba una evaluación inicial del riesgo quirúrgico por un equipo multidisciplinar o *Heart Team* compuesto por cardiólogos clínicos, intervencionistas, cirujanos cardiacos y anestesiistas con la SVQ como opción terapéutica de referencia. Los pacientes rechazados o de gran riesgo para SVQ pero sin criterios de exclusión iniciales para IPVA continuaban en el estudio.

En el siguiente paso se realizaba un ecocardiograma transesofágico, para la medición del diámetro del anillo valvular aórtico que determinará el tamaño definitivo de la prótesis: en el rango 18 – 21,5 mm se implanta una prótesis número 23 (el número se corresponde con el diámetro final en mm) y en el rango 21,5 – 25 mm se implanta una número 26. Posteriormente, a partir de 2011, se empezó a implantar la número 29 para anillos mayores de 24,5 – 25 mm y hasta 27 mm (exclusivamente para acceso transapical). En los casos límite entre un tamaño u otro se añadía la medida del perímetro del anillo aórtico a la de los diámetros (el anillo es frecuentemente ovalado y no circular) y se individualizaba la decisión, generalmente optando por el tamaño mayor.

Aunque se utilizó la tomografía axial computerizada cardiaca para estudiar los diámetros del anillo en los primeros casos por su excelente resolución espacial, la ecocardiografía bi y tridimensional transesofágica fue la técnica de elección para medir el anillo aórtico en este estudio (Figura 6). La ecocardiografía transesofágica tridimensional con adquisición de “volumen completo” permite obtener un eje corto del anillo aórtico a nivel subvalvular (Figura 6-B) muy similar a la que se obtiene por la tomografía computerizada con la ventaja de evitar la radiación del estudio de tomografía.

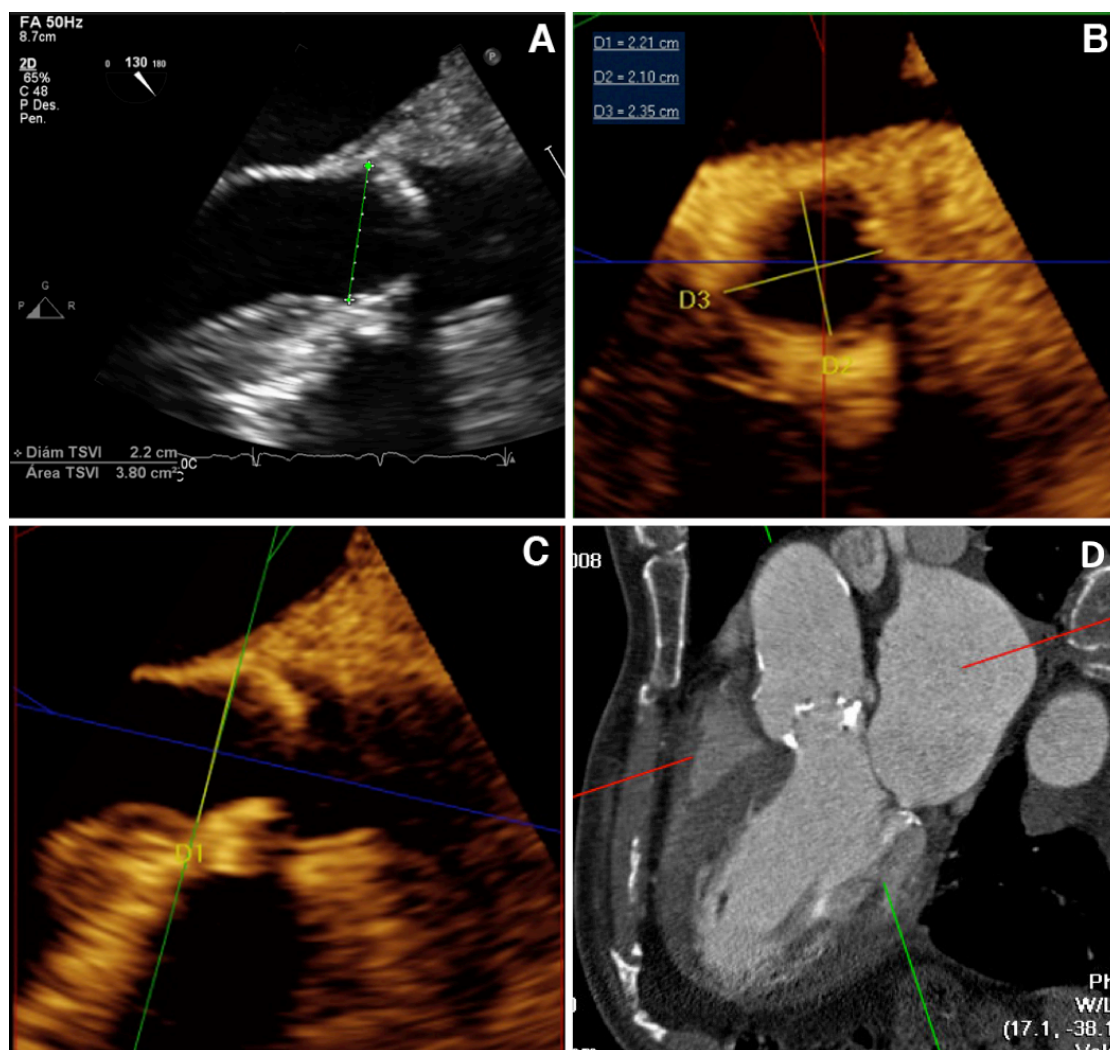


Figura 6. Medición de los diámetros del anillo aórtico por ecocardiograma transe-sófágico bidimensional (A) y tridimensional (B y C); y por tomografía axial compute-rizada (D).

Más adelante, se realizaba un cateterismo para diagnosticar la posible enfermedad coronaria, realizar una aortografía y angiografía del eje arterial aorto-iliaco-femoral. En caso de encontrar enfermedad coronaria significativa los pacientes eran revascularizados preferentemente con stents convencio-nales y el procedimiento de IPVA diferido al menos 1 mes. En la mayor parte de los casos, y especialmente en caso de encontrar enfermedad vascular periférica o dudas con los diámetros aorto-iliaco-femorales, se realizaba un tomografía axial computerizada vascular de alta resolución (Figura 7). Todo

este proceso de evaluación se realizó siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante del dispositivo, Edwards Lifesciences.

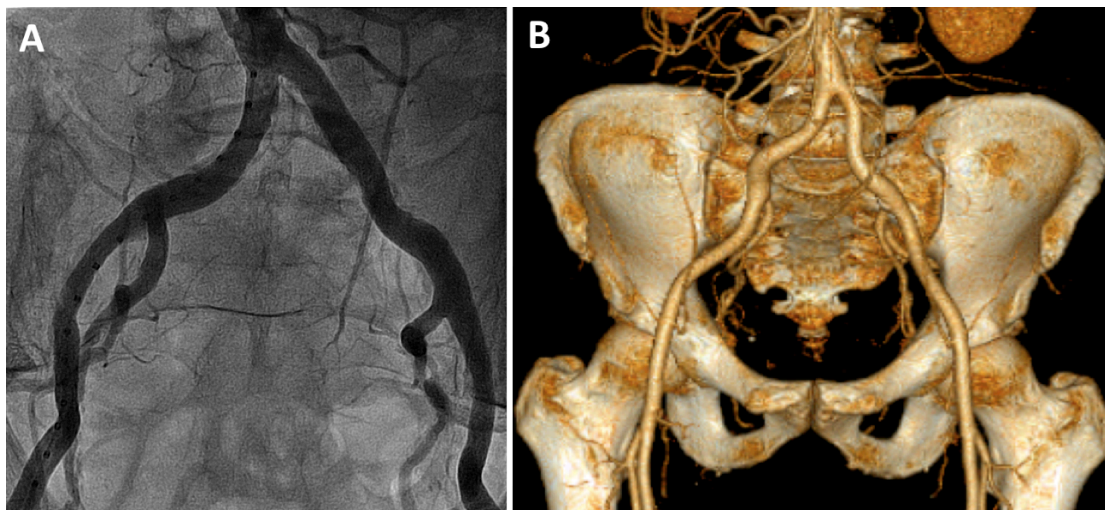


Figura 7. Ejemplo del estudio vascular pre-IPVA: angiografía arterial del eje aorto-iliaco-femoral (A), y angiografía no invasiva por tomografía computerizada, en una reconstrucción tridimensional (B).

Una vez completado el protocolo de evaluación, el *Heart Team* tomaba la decisión final sobre el abordaje terapéutico del paciente: IPVA, SVQ, diferir la intervención o contraindicar la intervención (tratamiento médico). En los pacientes seleccionados para IPVA, aquellos con adecuado acceso femoral (en general, diámetros iguales o superiores a 6 mm, ausencia de tortuosidad y/o calcificación prohibitivas) se programaron para implante transfemoral (Figura 8). En los pacientes que tuvieran contraindicaciones para el acceso transfemoral se realizaba IPVA por acceso transapical (los pacientes rechazados para acceso transfemoral antes del inicio del programa de IPVA transapical en 2010 se recondujeron a SVQ o se remitieron a otros centros con programas de IPVA no femoral).

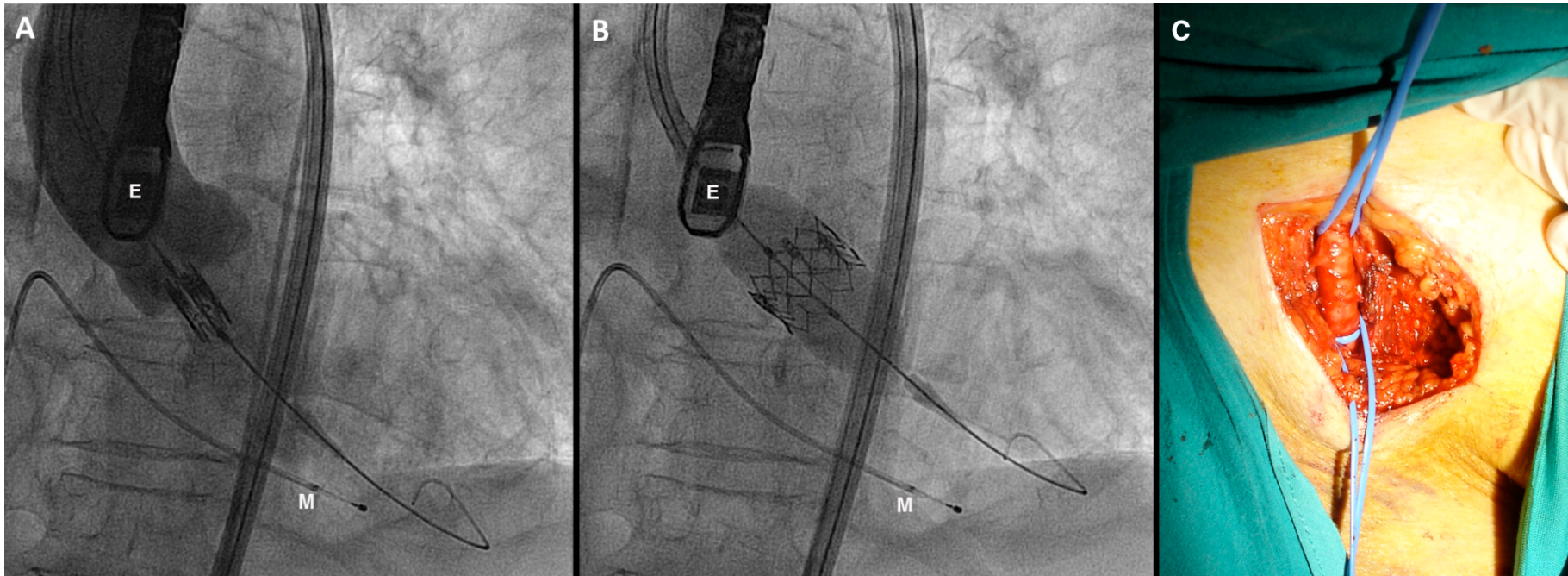


Figura 8. Implante por acceso transfemoral. A) Ajuste de la posición de la válvula antes de la liberación guiados por angiografía y eco-cardiografía transesofágica (E). B) Implante de la válvula bajo estimulación ventricular a alta frecuencia (M, catéter de marcapasos endovenoso). C) Acceso quirúrgico femoral, disección y exposición de la arteria femoral común para la punción directa de la misma.

Todos los procedimientos se realizaron tras la firma de su correspondiente consentimiento informado en una sala de hemodinámica especialmente dedicada, en ambiente estéril. Todos los procedimientos se realizaron según los protocolos establecidos por el fabricante y previamente descritos^{67,68}. Se siguió el programa de entrenamiento recomendado por el fabricante (entrenamiento teórico, posteriormente con simuladores, seguido de observación de casos en vivo en otros centros y finalmente *proctoring* o asistencia de los primeros implantes por expertos). Todos los accesos transfemorales se realizaron tras exposición vascular quirúrgica y posterior cierre directo en colaboración con el servicio de Cirugía Vascular, excepto los 10 primeros casos que se realizaron de forma completamente percutánea utilizando dispositivo de cierre Prostar XL (Abbott Vascular). Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia general, y monitorización continua con ecocardiograma transesofágico.

Tras el procedimiento a los pacientes se les extubaba en la sala de hemodinámica si era posible y se les trasladaba para monitorización en una unidad de cuidados intensivos (unidad coronaria o reanimación). El marcapasos transitorio se retiraba a las 24 horas salvo que se detectaran fenómenos bradiarrítmicos o nuevos bloqueos de rama en el electrocardiograma. A las 48 horas se trasladaba a planta de cardiología y eran dados de alta previo ecocardiograma transtorácico al quinto día postprocedimiento, salvo aparición de complicaciones. El tratamiento al alta específico por el IPVA consistía en ácido acetil-salicílico 100 mg diarios de forma indefinida y clopidogrel 75 mg en los primeros 6 meses, si bien quedaba a criterio clínico el tratamiento final en función de riesgo de sangrado y la necesidad de asociación de otros fármacos antitrombóticos.

3.3. Parámetros estudiados, recogida de datos y seguimiento.

Para almacenar y gestionar los datos clínicos de los pacientes incluidos en el programa de IPVA se desarrolló una base de datos específica. Ésta se diseñó en el programa Filemaker (Filemaker Inc.) en 2008 y fue posteriormente revisada y actualizada en 2010 (Figura 9). En esta base de datos se incluyeron prospectivamente todos aquellos pacientes evaluados para un posible IPVA, independientemente de que el tratamiento final fuese o no un IPVA. El primer paciente en evaluación se incluyó en Mayo de 2008 y el último en Julio de 2013.

Hospital Universitario La Paz
SaludMedi@
Comunidad de Madrid

Prótesis Aórticas Percutáneas **Informe**

Base de datos de pacientes

Datos de Filiación

Apellidos Nacimiento Edad
 Nombre Screening Sexo
 NHC Teléfono Peso kg
 Talla cm

ETT ☐ Sí ☐ No ETE ☐ Sí ☐ No ETE 3D ☐ Sí ☐ No TACAR ☐ Sí ☐ No

Comorbilidades

Valvulopatía

Estado de la base de datos

Hipertensión ☐
 Diabetes Mellitus ☐
 DM Insulina ☐
 Dislipemia ☐
 Tabaquismo ☐
 Vasculopatía periférica ☐
 ACVA ☐
 Movilidad limitada ☐
 IAM previo ☐
 Cardiopatía Isquémica ☐
 PCI preTAVI x protocolo ☐
 Enf coronaria (les>50%) ☐
 Insuf. Respirat Crónica ☐
 EPOC ☐
 Asma ☐
 Insuficiencia Renal ☐
 Creatinina basal mg/dl
 CI Cr Cockcroft ml/min
 Hemodiálisis ☐
 Neoplasia activa ☐
 Tipo de Neoplasia

Anatomía aórtica-femoral

Indicación quirúrgica

Estado

Datos ECO

ECG

AP de FA/FTA
 AP de ACO
 MP previo
 Bloqueo Rama

Figura 9. Captura de pantalla de la versión revisada (posterior a 2010) de la base de datos.

Las variables estudiadas se pueden agrupar en 5 grupos principales: demográficas, clínicas (principalmente dirigidas a la evaluación de riesgo qui-

rúrgico), de imagen (principalmente ecocardiográficas, también de anatomía vascular), datos del procedimiento y datos del seguimiento. Una descripción detallada de las variables recogidas y de sus definiciones se muestra en el Anexo 1. Para los criterios de severidad y de indicación quirúrgica de la valvulopatía se han seguido las recomendaciones de las guías de práctica clínica para enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología⁶.

Las variables se eligieron inicialmente por consenso de los investigadores de la sección de Hemodinámica. En Octubre de 2011 se publicó el primer documento de consenso del consorcio académico de investigación valvular, VARC por sus siglas en inglés (*Valve Academic Research Consortium*), un consorcio de miembros de diferentes sociedades científicas y de investigación de las áreas de cardiología y cirugía cardíaca, junto con expertos independientes, representantes de las autoridades regulatorias y de los fabricantes de dispositivos⁸⁹. En este documento ofrecen una propuesta de definiciones estandarizadas de objetivos para ensayos clínicos de IPVA, que ha sido bien acogido por la comunidad científica y la mayoría de las publicaciones (ensayos clínicos o no) intentan ajustar la mayoría de sus variables a las definiciones propuestas. Apenas un año después se publicó la segunda versión de este documento (en adelante VARC-2), modificando alguna de las definiciones y originando cierta discordancia de definición de variables entre publicaciones, aunque aún hay pocos trabajos que incluyan las definiciones actualizadas VARC-2⁴².

Para este estudio, se decidió adaptar las variables de la base de datos a las definiciones VARC-2, o generar las nuevas variables combinadas sugeridas por el documento. En una gran parte las nuevas variables eran similares o fácilmente adaptables a las nuevas definiciones; otras precisaban de una combinación de variables simples en los objetivos combinados. Las definiciones de mortalidad, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, sangrado, complicación vascular asociada al acceso, otras complicaciones derivadas con el IPVA, disfunción protésica y los objetivos combinados se tomaron de las definiciones VARC-2. La única variable que no se transformó a definicio-

nes VARC-2 fue la insuficiencia renal post-procedimiento por no tener disponible la valoración de diuresis de 24 horas. La definición del objetivo combinado de seguridad precoz a 30 días también está modificada respecto a VARC-2 por incluir la insuficiencia renal post-procedimiento como uno de sus componentes.

Las únicas dos variables incluidas en las recomendaciones VARC-2 que se excluyeron del estudio fueron las anomalías de conducción, que no se registraron específicamente desde el inicio; y el objetivo combinado de seguridad valvular relacionada con el tiempo (*time-related valve safety*), por falta de datos de sangrado en el seguimiento. En el Anexo 1 se muestran las definiciones de las variables utilizadas, y su ajuste a las definiciones VARC, incluyendo las definiciones VARC-2 utilizadas en este trabajo y las definiciones VARC-1 como referencia para las comparaciones con artículos previamente publicados. En adelante, se describirá una variable como VARC de forma genérica si su definición es la misma en los documentos VARC-1 y VARC-2; y variable VARC-2 si la definición ha cambiado en el documento VARC-2 respecto al VARC-1.

3.4. Definición de las variables del estudio.

A continuación se describen las definiciones sólo de las variables más importantes del estudio, especialmente las variables combinadas, y aquellas que difieren del documento VARC. El listado completo de todas las variables utilizadas, las definiciones, y su ajuste a las definiciones VARC se muestra en el Anexo 1.

Mortalidad. Acorde a las recomendaciones VARC se recogió como objetivo principal la mortalidad por cualquier causa y como objetivo secundario se sub-clasificó en causa cardiovascular y no cardiovascular. Las muertes de naturaleza desconocida se atribuyeron por protocolo y según las reco-

mendaciones VARC como muerte de causa cardiovascular. En cuanto al eje temporal, se clasificó también acorde a recomendaciones VARC-2 en inmediata peri-procedimiento (*immediate procedural mortality*) para aquellas sucedidas en las primeras 72 horas post-procedimiento; peri-procedimiento (*procedural mortality*), aquellas durante el ingreso del procedimiento o antes de 30 días post-procedimiento; mortalidad a 1 año; y posteriormente de forma anual hasta el máximo seguimiento disponible.

Acontecimiento adverso mayor. Objetivo compuesto de: mortalidad por cualquier causa, cualquier ictus, rehospitalización por síntomas relacionados con la válvula o por empeoramiento de insuficiencia cardiaca, deterioro de clase funcional a NYHA III – IV, o disfunción protésica. Se ha definido de forma similar al objetivo compuesto VARC-2 de “eficacia clínica después de 30 días”. En el análisis de supervivencia sólo el primer acontecimiento adverso mayor fue analizado. Los acontecimientos adversos de naturaleza desconocida (por ejemplo un reingreso de causa no conocida) se atribuyeron por protocolo y según las recomendaciones VARC como acontecimiento adverso mayor de causa cardiovascular.

Insuficiencia renal aguda post-procedimiento sin necesidad de hemodiálisis. Se tomó la definición clásica derivada del intervencionismo coronario: cualquier incremento de la creatinina mayor de 0,5 mg/dl o mayor de un 50% sobre la cifra basal, atribuible al procedimiento. El documento de consenso VARC-1 recomendó la clasificación modificada RIFLE y el VARC-2 la clasificación AKIN, pero se mantuvo la definición tomada al inicio de este estudio para evitar errores de clasificación y por falta de los datos de diuresis. Los pacientes que requirieron hemodiálisis se recogieron en una variable separada, y también se generó la variable combinada “cualquier insuficiencia renal”.

Complicaciones del procedimiento. En general se recogieron las complicaciones siguiendo las definiciones recomendadas por los documentos de consenso VARC-2, excepto la insuficiencia renal post-procedimiento como

se ha explicado previamente. Varias complicaciones pueden encajar en varias categorías (por ejemplo, un hematoma en punto de acceso se consideró como un sangrado menor y una complicación vascular menor); en este estudio se han reportado en todas las categorías posibles, según las recomendaciones VARC-2.

Éxito del dispositivo VARC-2. Variable combinada que incluye ausencia de mortalidad del procedimiento, implantación de una sola prótesis aórtica en su posición anatómica correcta y normofunción de la prótesis (ausencia de *mismatch*, gradiente medio <20 mmHg o velocidad pico <3 m/seg y ausencia de insuficiencia protésica moderada o severa).

Seguridad precoz a 30 días. Variable combinada modificada de la definición VARC-2 y medida a 30 días del procedimiento: mortalidad por cualquier causa, cualquier ictus, sangrado que amenaza la vida, daño renal agudo post-procedimiento (con la definición antes referida), obstrucción coronaria requiriendo intervención, complicación vascular mayor o disfunción protésica requiriendo intervención (SVQ, nuevo IPVA o valvuloplastia).

Disfunción protésica. Definido según directrices VARC-2 como gradiente protésico medio >20 mmHg; área valvular efectiva $<0,9 - 1,1$ cm²; índice de velocidad doppler $<0,35$; y/o insuficiencia valvular protésica moderada o severa. El índice de velocidad doppler no se midió de forma rutinaria en este estudio.

3.5. Seguimiento.

Una vez intervenidos, se realizaba un seguimiento periódico con visitas clínicas al mes, 6 meses, 12 meses y anuales subsiguientemente. En los pacientes remitidos desde otros servicios u áreas sanitarias, se permitía que el médico que remitía el paciente fuera el que realizase el seguimiento clí-

nico, aunque se realizaba un seguimiento clínico telefónico centralizado desde el Hospital La Paz a todos los pacientes anualmente.

El seguimiento ecocardiográfico de los pacientes del Hospital La Paz se realizaba con ecocardiogramas seriados (post-IPVA o en el primer mes post-IPVA, a los 6 meses, 12 meses y anualmente después), sin embargo se dejaba a criterio del médico de referencia si el paciente era de otro centro, recomendándose al menos un ecocardiograma anual.

En los pacientes con reingreso se intentó obtener los informes originales para recoger la causa de reingreso de la forma más fidedigna posible, y en caso contrario se recogió la información verbal del paciente y familiares. En los pacientes fallecidos se obtuvieron los informes de éxitus correspondientes, y en los casos en que no fue posible (pacientes fallecidos en otras comunidades autónomas o fuera del ámbito sanitario), se recogió la causa a través de la información de los familiares.

No hubo pérdidas en el seguimiento, todos los pacientes fueron seguidos hasta su muerte o hasta Julio de 2013. Según el diseño del estudio los pacientes tendrían un seguimiento mínimo de 12 meses y máximo de hasta 5 años después del procedimiento de IPVA.

3.6. Análisis estadístico.

Los datos almacenados en la base de datos se exportaron en ficheros Microsoft Excel (Microsoft Corp.) y a su vez se importaron en el programa SPSS (SPSS Inc.) para su depuración, procesamiento y análisis estadístico.

Para la estadística descriptiva se utilizaron recuentos y porcentajes en las variables categóricas, y medias con desviación estándar (DS) para las variables cuantitativas, además de mediana con rango intercuartílico en casos de distribuciones muy asimétricas. La comparación de datos categóricos

se efectuó mediante test de Chi Cuadrado o test exacto de Fischer. La comparación de datos cuantitativos frente a una variable binaria se realizó mediante T de Student o U de Mann Whitney, y frente a variables categóricas no binarias mediante análisis de la varianza o test de Krustall Wallis, con análisis secundarios pre-especificados respecto a una categoría de referencia. Las gráficas descriptivas se realizaron con Microsoft Excel.

Para el objetivo principal y otros análisis de datos de supervivencia del estudio, se empleó el método de Kaplan-Meier y la comparación de curvas de supervivencia mediante el test de Log Rank. La supervivencia en los seguimientos se expresó como mediana de supervivencia con su correspondiente intervalo de confianza, o media de supervivencia en los casos que no se alcanzase la mediana por sobrevivir más de la mitad de la muestra al final del seguimiento. También se aportan supervivencias o mortalidades acumuladas en tiempos de referencia específicos (30 días, 1 año, etc.). En el análisis de acontecimientos adversos sólo se tuvo en cuenta el primer acontecimiento registrado. Las curvas de Kaplan-Meier que incluyen los intervalos de confianza se realizaron con el programa STATA versión 11.1 (StataCorp LP). Las curvas de Kaplan-Meier que comparan varios grupos se realizaron sin intervalos de confianza para mayor claridad, y fueron realizadas con el programa SPSS.

Para todos los análisis se consideró significativa una p bilateral menor de 0,05. En el caso particular de comparaciones múltiples (sección 4.3.8.), se utilizó la fórmula de Bonferroni para ajustar la significación, de forma que para penalizar la comparación de 3 categorías con una de referencia se multiplicó la p obtenida por 3, manteniendo el umbral de 0,05 para la significación estadística.

La tasa absoluta de mortalidad anual durante el seguimiento se define como el cociente entre el total de muertes durante el periodo de estudio y el tiempo medio de seguimiento en años. La tasa relativa de mortalidad durante el seguimiento (por sujeto expuesto y unidad de tiempo), o tasa media de

incidencia de muerte se define como el cociente entre el número de muertes en el promedio de sujetos expuestos (pacientes vivos al inicio del seguimiento menos pacientes vivos al final del seguimiento entre dos) y el tiempo medio de seguimiento.

Para la comparación entre la mortalidad observada y la esperada por los *scores* de riesgo quirúrgico de la sección 4.3.6. se realizaron dos análisis. El análisis de calibración se realizó mediante el test de Hosmer-Lemeshow. El análisis de la discriminación se realizó calculando el estadístico *c*, equivalente al área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*), y se consideró buena capacidad predictiva si los valores superaban 0,70 – 0,75.

Para estudiar los factores pronósticos asociados a la mortalidad por cualquier causa se realizó primero un análisis univariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox con la variable muerte por cualquier causa como variable dependiente. Para el análisis multivariado se tomaron sólo las variables con $p < 0,05$ dado que el número de eventos fue relativamente bajo (30 muertes), y además se añadió sexo masculino, FEVI y edad por interés clínico. Se buscó el mejor modelo multivariable con finalidad predictiva mediante el método de *backstep* y mediante el método de todas las posibles ecuaciones (se utilizó el *script* de SPSS *AllSetsReg* - 2010, Laboratorio de Estadística Aplicada, Universidad Autónoma de Barcelona). Por ambos métodos se obtuvo el mismo modelo final que incluyó las variables que se muestran en la sección 4.3.4. Para ilustrar el impacto de los *Hazard Ratio* obtenidos en el modelo multivariable se repitió el modelo transformando las variables continuas en intervalos de 10 puntos (FEVI, gradiente medio, EuroSCORE-2), se recalcularon los *Hazard Ratio* correspondientes y se realizó un diagrama de árbol con ayuda del programa Forest Plot Viewer (SRA International, Inc.).

3.7. Consideraciones éticas.

Todos los pacientes recibieron extensa información sobre su enfermedad y las posibles opciones terapéuticas disponibles, planteándose siempre que la SVQ era el tratamiento estándar y la IPVA una alternativa para pacientes de muy alto riesgo con contraindicaciones para SVQ. La decisión sobre el tratamiento final fue tomada de forma consensuada por un equipo multidisciplinar o *Heart Team* en todos los casos. El protocolo de evaluación diagnóstica se diseñó según las recomendaciones del fabricante del dispositivo, y el estado del arte de la técnica.

Todos los pacientes evaluados para un posible IPVA firmaron los consentimientos informados de cada una de las pruebas diagnósticas que se les realizaron, varias de ellas invasivas (ecocardiograma transesofágico, cateterismo, etc.). Todos los pacientes que recibieron un IPVA recibieron y firmaron un documento de consentimiento informado específico sobre la técnica.

Los pacientes fueron informados del seguimiento clínico específico que iban a recibir, que se deriva del propio procedimiento de IPVA. También fueron informados de que este seguimiento sería más intensivo que en la SVQ debido a la novedad del procedimiento de IPVA. Todas las actuaciones diagnósticas y terapéuticas fueron dictadas por la práctica clínica, tanto en el proceso de evaluación pre-procedimiento, como en el seguimiento de los pacientes.

3.8. Declaración de originalidad y publicaciones asociadas.

El autor de esta Tesis Doctoral declara que su contenido es original y no ha sido publicado o remitido previamente para publicación. No obstante, se han realizado previamente subestudios sobre aspectos específicos del implante percutáneo de válvula aórtica utilizando una parte de los pacientes

de la base de datos, y se han presentado resultados parciales con seguimiento a corto y medio plazo de una parte de los pacientes de la base de datos. Varios de estos subestudios además de aspectos técnicos, *case reports*, e incluso artículos como meta-análisis o cartas al editor sobre el IPVA han sido aceptados y publicados en diferentes congresos (nacionales e internacionales) y revistas científicas, algunas de ellas con gran factor de impacto. La producción científica derivada de los contenidos parciales o de pacientes particulares de la base de datos de la que proviene esta Tesis Doctoral se detalla en el Anexo 2.

Aunque varias personas han contribuido en el diseño de la base de datos original, en la inclusión de datos en la base y en el seguimiento de pacientes, el autor ha sido el principal responsable de la recogida de datos, y ha revisado y depurado la base de datos, haciéndose responsable de la veracidad de los mismos. El análisis estadístico ha sido realizado íntegramente por el autor, bajo supervisión de los directores y de asesores estadísticos. La redacción de este manuscrito ha sido realizada en su totalidad por el autor, bajo supervisión y corrección de los directores.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

4.1.1. Características clínicas.

Se realizaron un total de 79 procedimientos de IPVA desde Junio 2008 hasta Julio 2012. La valvulopatía de base fue la EA severa calcificada en casi todos los casos, 75 pacientes. Los restantes 4 procedimientos (5,1%) se realizaron 2 sobre EA severa de distinta etiología (uno sobre válvula bicúspide y otro sobre válvula reumática), y otros 2 sobre prótesis biológicas degeneradas en posición aórtica (*valve in valve*).

La mayoría de los procedimientos se realizaron en indicaciones aprobadas por el fabricante, pero 7 casos (8,9%) se realizaron en indicaciones *off label*: dos casos con anillo aórtico menor de 1,8 cm (límite inferior recomendado por el fabricante), dos casos en pacientes portadores de prótesis mitral, dos casos de *valve in valve*, y un caso sobre válvula aórtica bicúspide.

Las características clínicas basales de la población se muestran con detalle en la Tabla 8. Todos los pacientes tenían EA severa sintomática con indicación de sustitución valvular y alto riesgo quirúrgico. Todos los casos fueron evaluados por un equipo multidisciplinar o *Heart Team* antes de aprobarse este procedimiento. El área valvular aórtica media era 0,64 cm² (DS 0,17), la media del gradiente medio de 41,53 mmHg (DS 14,1) y la media del gradiente máximo 70,75 mmHg (DS 19,3). La media del diámetro del anillo valvular medido por ecocardiograma transesofágico fue de 2,11 cm (DS 0,2) (rango 1,67 – 2,6). No hubo ningún paciente excluido debido al diámetro del anillo; dos pacientes que tenían anillos ligeramente inferiores a 1,8 cm (fuera del rango recomendado por el fabricante) recibieron sendas prótesis número 23 sin complicaciones.

Tabla 8. Características clínicas basales de la población del estudio (n=79).

	% / Media	n / DS
Edad media (años)	82,33	6,06
Sexo femenino	54,4%	43
Superficie corporal media (m ²)	1,73	0,19
Índice de masa corporal (IMC, Kg/m ²)	27,3	4,69
Pacientes con IMC <18,5	1,3%	1
Pacientes con IMC >35	7,6%	6
Diabetes Mellitus (DM)	41,8%	33
DM no insulínica	24,1%	19
DM insulínica	17,7%	14
Dislipemia	48,1%	38
Tabaquismo		
Fumador activo	2,5%	2
Ex fumador	25,3%	20
No fumador	72,2%	57
EPOC	24,1%	19
Hipertensión	79,7%	63
Cardiopatía isquémica crónica	44,3%	35
Revascularización previa		
Ninguna	2,5%	2
Intervención coronaria percutánea (ICP)	34,2%	27
CABG	6,3%	5
CABG + ICP	1,3%	1
IAM previo	11,4%	9
Enfermedad vascular periférica	12,7%	10
Ictus previo	16,5%	13
Insuficiencia renal	20,3%	16
Aclaramiento de creatinina medio (ml/min)	49,31	0,25
Hemodiálisis	1,3%	1
Portador de marcapasos	15,2%	12
FEVI media (%)	56,44	11,8
Pacientes con FEVI <50%	20,3%	16
Pacientes con FEVI <35%	7,6%	6
Fibrilación auricular previa	39,2%	31
Neoplasia activa	3,8%	3
EuroSCORE medio	16,9%	9,1

Los valores medios de los *scores* de riesgo quirúrgicos eran de 16,9% (DS 9,1; rango 1,8 – 46,9) para el EuroSCORE logístico; 5,7% (DS 3,8; rango 0,7 – 18,1) para el EuroSCORE-2; y 5,9% (DS 2,9; rango 1,1 – 13,4) para el STS.

4.1.2. Valvulopatías asociadas.

Aunque no se realizó ningún caso sobre insuficiencia aórtica pura, tres cuartas partes (74,6%) de los pacientes tenían algún grado de insuficiencia aórtica: en grado leve en un 54,9%, moderada en un 16,9% y severa en un 2,8% de los pacientes. Sólo el 25,4% tenían EA pura. En cuanto a las valvulopatías acompañantes a la enfermedad valvular aórtica, en la Figura 10 se muestran los grados de severidad de estenosis mitral, insuficiencia mitral e insuficiencia tricúspide de los pacientes del estudio.

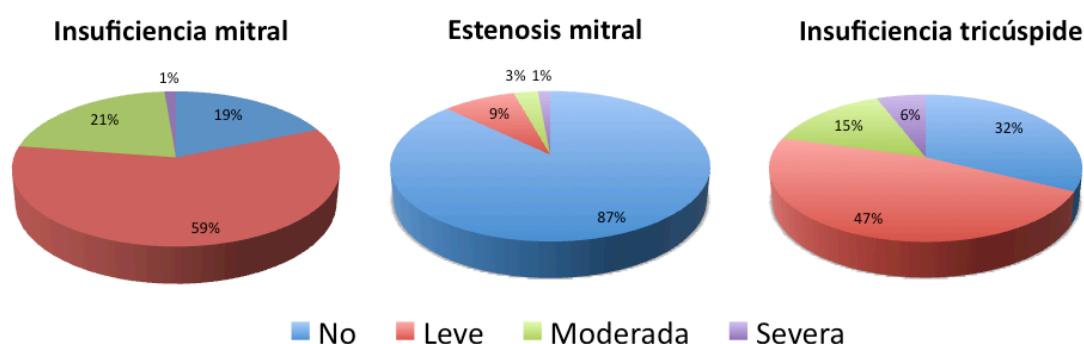


Figura 10. Valvulopatías acompañantes a la EA severa en el ecocardiograma basal pre-IPVA.

Las valvulopatías no aórticas asociadas más frecuentes (evaluadas mediante ecocardiograma) eran la insuficiencia mitral leve (59%) e insuficiencia tricúspide leve (47%), seguidas por las mismas en grado moderado

(21% y 15% respectivamente). La estenosis mitral sólo estaba presente en un 13%.

4.1.3. Enfermedad coronaria.

Los hallazgos de la coronariografía diagnóstica y los pacientes que requirieron intervención se muestran en la Figura 11.

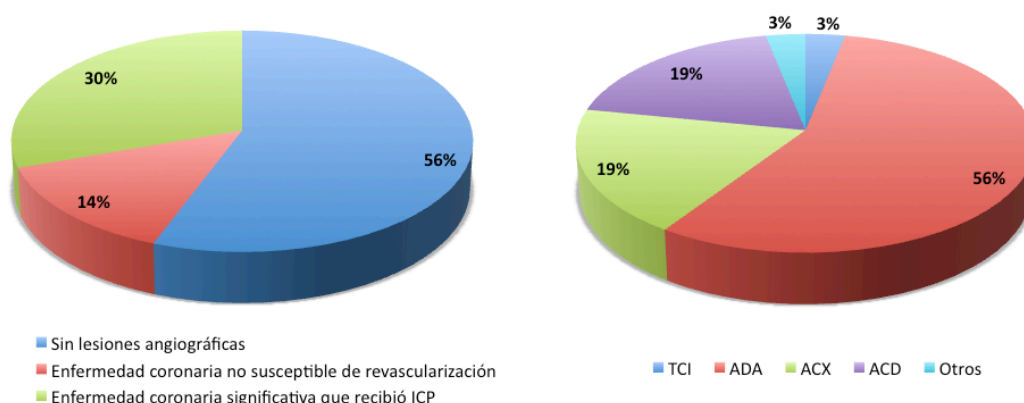


Figura 11. Hallazgos en la coronariografía pre-IPVA y localización de las lesiones que requirieron ICP por protocolo pre-IPVA.

Dentro de este último grupo de pacientes que recibieron ICP previo a la IPVA por protocolo (24 pacientes) se trataron un total de 32 vasos con 40 stents (media de 1,33 vasos tratados por paciente y media de 1,67 stents por paciente). El vaso más frecuentemente tratado fue la descendente anterior (18 pacientes), seguido de la arteria circunfleja y la arteria coronaria derecha (6 casos cada uno). Raramente se trató el tronco principal (un caso), o vasos secundarios como el ramo mediano (un caso). No hubo complicaciones en ninguno de los procedimientos de ICP. En todos los casos se utilizaron stents

convencionales y se demoró el procedimiento de IPVA al menos un mes después de la ICP.

4.1.4. Descripción de los procedimientos realizados. Resultados inmediatos y a medio plazo de los procedimientos de IPVA.

Se realizaron 64 procedimientos transfemorales (81%) y 15 transapicales (19%). El éxito inmediato del procedimiento (dispositivo implantado en la posición deseada sin muerte del paciente) se consiguió en 75 de 79 pacientes (94,9%), obteniendo mejoría inmediata de los parámetros hemodinámicos (Figura 12).

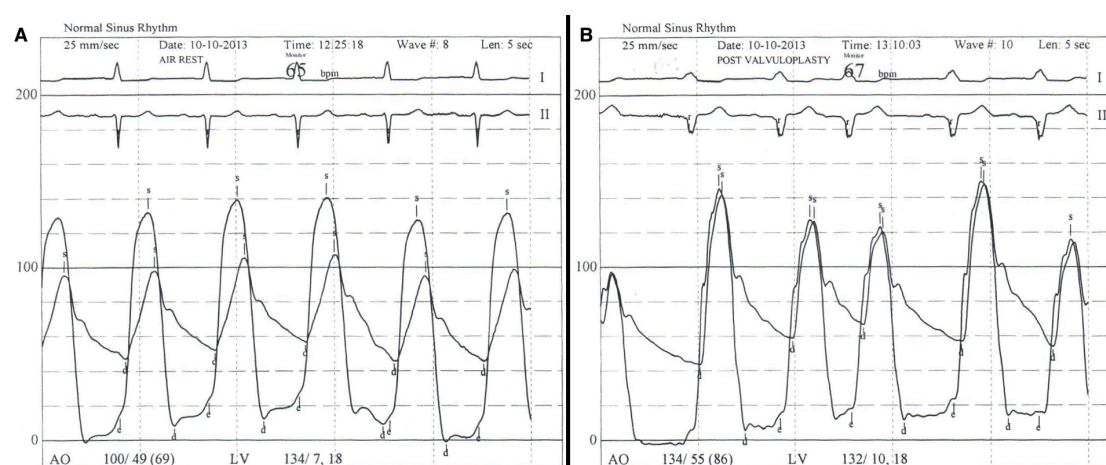


Figura 12. Registro de presiones invasivas intraprocedimiento. A) Registro pre-procedimiento con gradiente pico-pico de 34 mmHg. B) Registro post-IPVA con gradiente pico-pico prácticamente inexistente. Nótese el desarrollo de bloqueo de rama en el registro del electrocardiograma post-procedimiento.

Los cuatro fallos de implante que se explican más adelante en la sección 4.3.1. El objetivo combinado VARC-2 de éxito del dispositivo, se consiguió en 72 de 79 implantes (91,1%). Los pacientes sin éxito del dispositivo

fueron los 4 fallos de implante primario más 3 implantes exitosos pero con gradientes medios en el rango de 20 – 25 mmHg en el post-operatorio. Ningún paciente cumplió criterios VARC de estenosis protésica ($AVA < 0,8 \text{ cm}^2$ o velocidad pico $> 4 \text{ m/seg}$).

Por tamaños, de las 77 prótesis liberadas 47 fueron prótesis del nº 23 (61%), 28 del nº 26 (36,4%) y 2 del nº 29 (2,6%). Se han implantado dos modelos de prótesis, cada uno con diferente sistema de liberación: el inicial THV con catéter Retroflex en los primeros 14 pacientes (17,7%), y a partir de 2010 el nuevo XT con catéter Novaflex (65 pacientes, 82,3%).

La estancia media post-procedimiento fue de 12,29 días (DS 10,61), con una mediana de 9 días (rango intercuartílico 6 – 15), mientras que la estancia total del ingreso en el que se realizó la IPVA fue de 17,77 días (DS 19,84), con una mediana de 12 días (rango intercuartílico 8 – 23). La mayoría de procedimientos (66 casos, 83,5%) fueron programados y el resto urgentes o semiurgentes en pacientes ingresados. Los procedimientos programados tuvieron una estancia media total menor (13,86 días frente a 37,62 días; $p=0,045$), sin embargo no fue estadísticamente diferente la estancia post-intervención (11,67 días versus 15,46 días; $p=0,241$).

De los 7 procedimientos *off label*; hubo dos casos por anillo aórtico menor de 1,8 cm y se realizaron con éxito de dispositivo VARC-2; 2 procedimientos *valve-in-valve* (Figura 13) también con éxito de dispositivo VARC-2; 2 procedimientos en pacientes con prótesis mitrales (uno con éxito de dispositivo VARC-2 y otro con fallo del implante por embolización a aorta); y finalmente un paciente con valvulopatía bicúspide que también se realizó con éxito de dispositivo VARC-2.

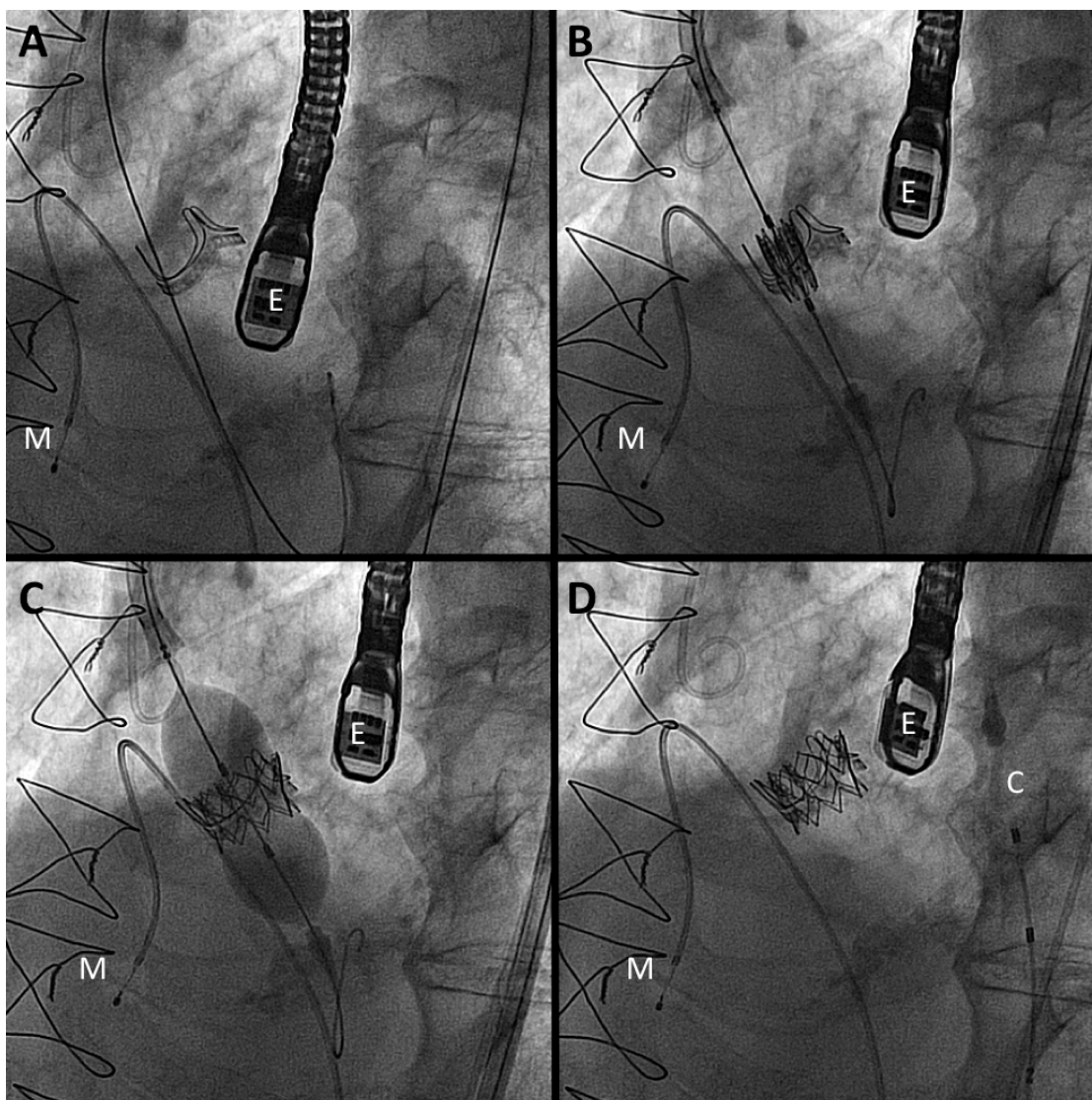


Figura 13. Ejemplo de procedimiento *off label*. Implante sobre bioprótesis aórtica degenerada (*valve-in-valve*). A) Guía cruzando la bioprótesis. B) Prótesis transcatóter posicionada en el lugar de liberación. C) Inflado y expansión de la prótesis transcatóter. D) Resultado final. E, ecocardiograma transesofágico. M, catéter de marcapasos endovenoso. C, catéter de liberación de la prótesis transcatóter en la aorta descendente.

A corto plazo, la mortalidad por cualquier causa intra-procedimiento (muerte en sala de hemodinámica) fue del 1,3% (1 caso); mientras que la mortalidad inmediata peri-procedimiento (en las primeras 72 horas) fue del 5,1% (4 casos).

A medio plazo, la mortalidad por cualquier causa a los 30 días fue del 11,4%, a los 6 meses del 19% y al año del 20,3%.

4.1.5. Datos ecocardiográficos basales y post-procedimiento inmediato.

En el ecocardiograma basal, además de gradientes elevados, área valvular reducida e hipertrofia ventricular izquierda concordantes con el diagnóstico de EA severa, se encontró en el 84% los pacientes una presión sistólica pulmonar (PSP) mayor o igual a 35 mmHg (hipertensión pulmonar ecocardiográfica). Un 37,7% tenía hipertensión pulmonar moderada (≥ 50 mmHg), mientras que un 8,2% tenía hipertensión pulmonar severa (≥ 70 mmHg). En cuanto a la función ventricular izquierda, un 20,3% del los pacientes tenían en el ecocardiograma basal disfunción ventricular izquierda (FEVI menor del 50%) y sólo un 7,6% del total en grado severo (FEVI menor del 35%).

En los datos post-procedimiento la caída de gradientes (Figura 14) y la mejoría del área valvular es llamativa, pero también puede observarse un descenso significativo en la PSP, y un discreto aumento de la FEVI. La masa no fue analizada en el ecocardiograma de alta porque no se esperaban cambios inmediatos en la misma. Los datos ecocardiográficos basales y del post-procedimiento inmediato se pueden comparar en la Tabla 9.

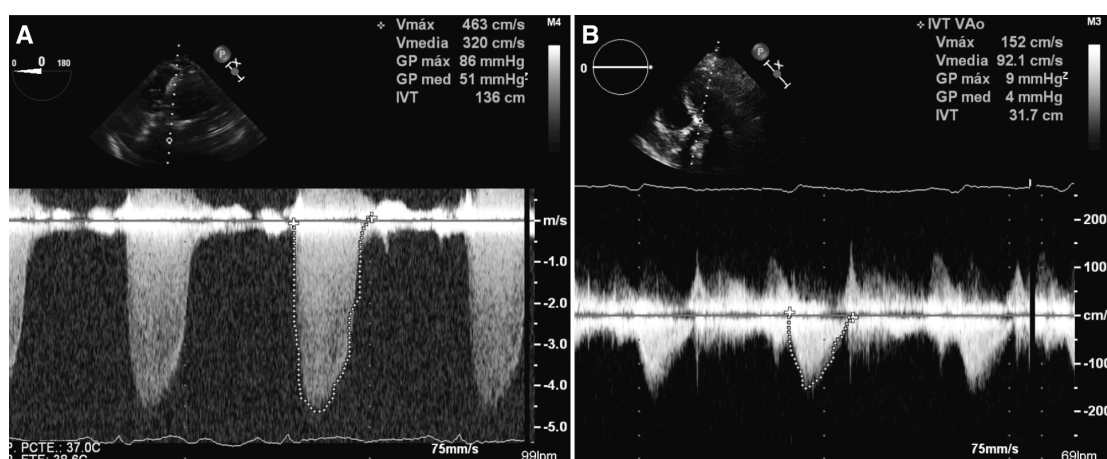


Figura 14. Gradientes transvalvulares por ecocardiograma, antes (A) y después (B) de la intervención de IPVA.

Tabla 9. Datos ecocardiográficos medios, basales y post-procedimiento.

	Basal		Post-IPVA ^a		Diferencia	<i>p</i>
	Media	DS	Media	DS		
Diámetro anillo valvular (cm)	2,1	0,2	–	–	–	–
AVA (continuidad, cm ²)	0,67	0,17	1,9	0,63	+ 1,2	<0,001
AVA indexada (cm ² /m ²)	0,38	0,09	1,06	0,35	+ 0,7	<0,001
AVA (planimetría, cm ²)	0,64	0,17	–	–	–	–
Gradiente Máximo (mmHg)	70,82	20	18,82	9,17	- 52	<0,001
Gradiente Medio (mmHg)	41,97	14,3	9,43	4,5	- 32,5	<0,001
FEVI (%)	55,43	11,8	57,96	10,52	+ 2,5	0,015
Masa (gramos)	272,4	71,3	–	–	–	–
Masa indexada (gramos/m ²)	156,8	40,1	–	–	–	–
PSP (mmHg)	52,51	15,22	38,93	6,13	- 13,6	0,003

a. Los ecocardiogramas post-procedimiento se realizaron en el periodo comprendido entre 24 horas después del procedimiento y el alta hospitalaria.

En el ecocardiograma post-procedimiento la mayoría de pacientes no tenía ningún grado de insuficiencia periprotésica detectable (86,2%). Se encontró en grado leve en un 9,2%, moderada en un 4,6% y no hubo ningún paciente con insuficiencia periprotésica severa. La insuficiencia intraprotésica fue mínima, un 2% de los pacientes en grado leve y un 2% en grado moderado. El resto, 96% no tenía insuficiencia intraprotésica detectable. Las valvulopatías acompañantes, especialmente la insuficiencia mitral que se evaluó con especial atención por si hubiese una potencial interferencia entre la prótesis y la base de implantación del velo anterior mitral, no sufrieron cambios significativos.

4.2. OBJETIVO PRINCIPAL.

4.2.1. Supervivencia a largo plazo de los pacientes intervenidos mediante implante percutáneo de válvula aórtica.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de muerte por cualquier causa durante el seguimiento. Se analizó en los 79 pacientes que se sometieron al procedimiento de IPVA, independientemente de si se implantó o no con éxito la prótesis. El diseño del estudio permitía un seguimiento de los pacientes de un mínimo de 1 año y un máximo de 5 años. La media de seguimiento fue de 20,93 meses (DS 13,84), es decir 1,74 años, con un seguimiento máximo de 58,45 meses. El seguimiento acumulado fue de 1654,21 pacientes-mes, es decir 137,85 pacientes-año.

La mediana de supervivencia fue de 37,94 meses (3,16 años), con un intervalo de confianza del 95% entre 21,46 y 54,4 meses.

La supervivencia acumulada anual fue de 79,7% al final del primer año, 71,1% al final del segundo, 51,3% al final del tercero, 45,6% al final del cuarto y 27,4% al final del quinto año.

En la Figura 15 se muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para toda la cohorte con su correspondiente intervalo de confianza.

En cuanto a la distribución temporal de los eventos, de un total de 30 pacientes que fallecieron tras el IPVA, los primeros tres meses tras la intervención fue el periodo con mortalidad más alta, de forma que las primeras 12 muertes (40% del total) sucedieron antes de alcanzar los 3 meses, y las 18 restantes se reparten en los siguientes 5 años de seguimiento, con un repunte entre los años 4 y 5. La mayor mortalidad, como es esperable de una intervención de alto riesgo, ocurrió en el primer mes, cuando fallecieron 9 de los 30 pacientes, un 30% del total de las muertes.

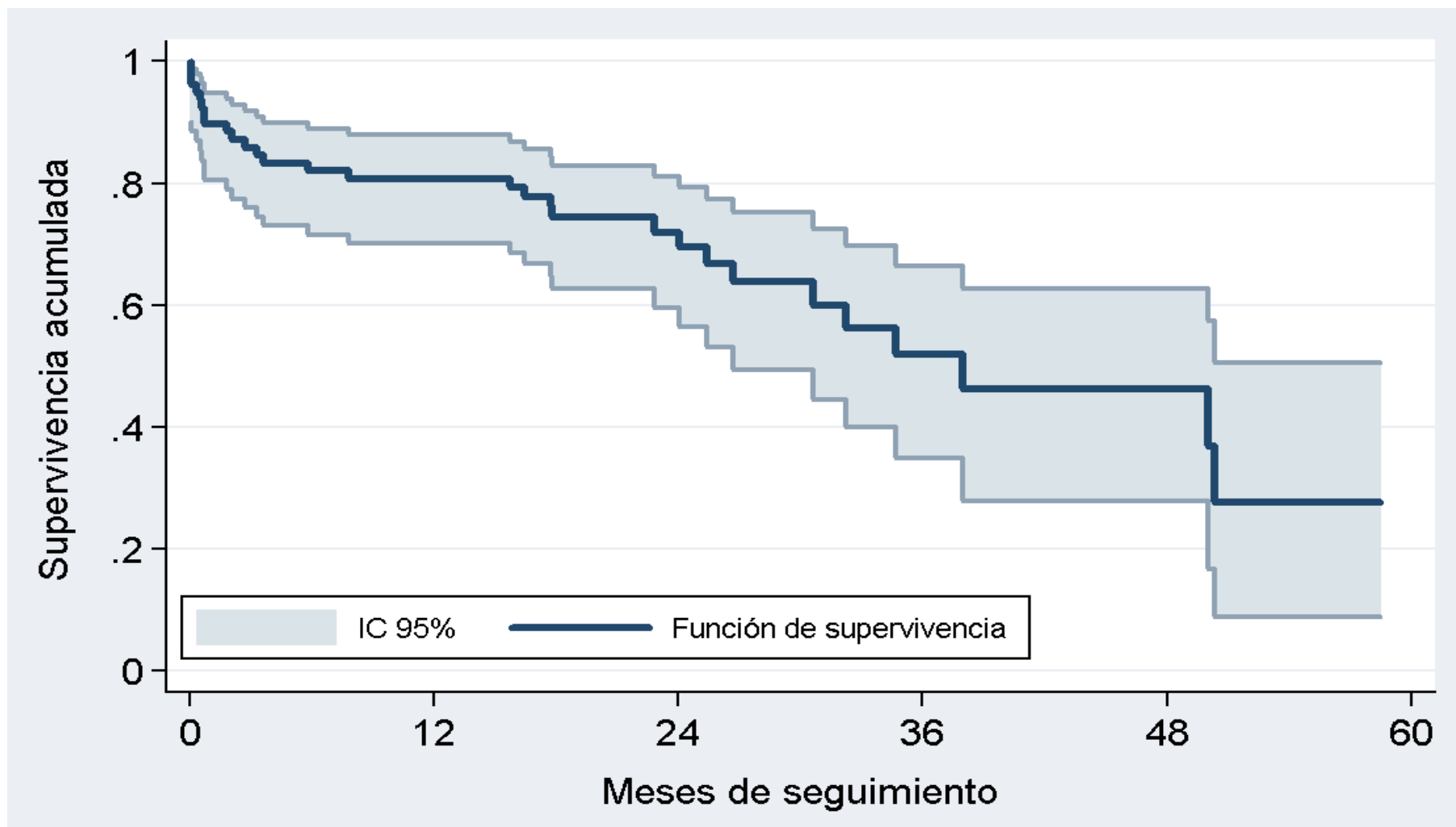


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de muerte por cualquier causa para toda la cohorte con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

La distribución de las 30 muertes según los puntos temporales recomendados en las directrices VARC y VARC-2 fue: 4 muertes inmediatas peri-procedimiento (<72 horas); 10 peri-procedimiento (4 inmediatas y 6 en <30 días o durante ingreso del procedimiento); 14 en el primer año post-procedimiento (10 peri-procedimiento y 4 entre 30 días o alta hospitalaria y el primer año de seguimiento); y finalmente 16 (53,3% de las muertes) entre el primer año y el máximo seguimiento (5 años). En la Figura 16 se muestra la distribución temporal de las muertes

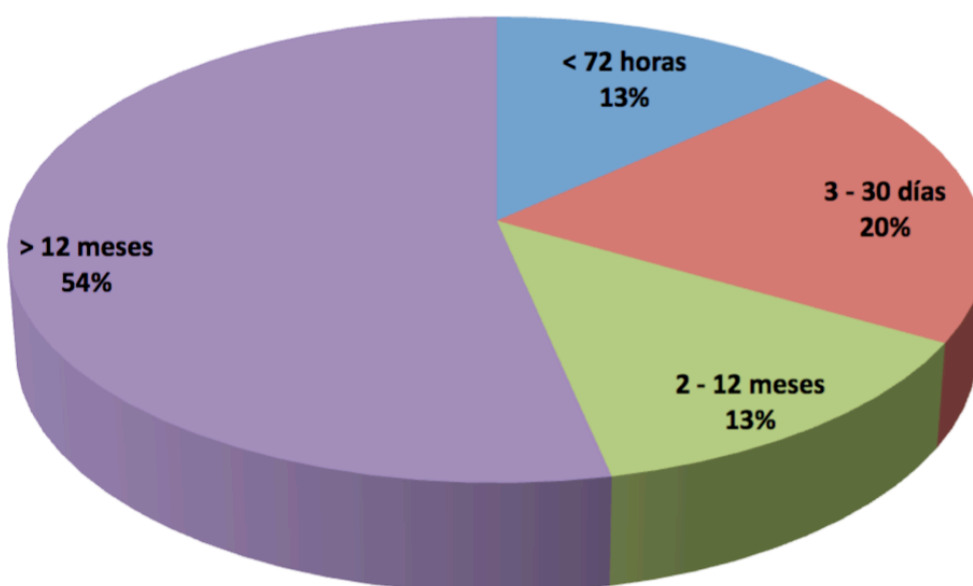


Figura 16. Distribución temporal de las 30 muertes acaecidas en todo el periodo de seguimiento del estudio.

La tasa absoluta de mortalidad anual estimada en el total del seguimiento (media de seguimiento 1,74 años) fue de 17,24 muertes por año. Como la tasa absoluta depende del número de pacientes expuestos (intervenido de IPVA), es más interesante la tasa relativa de mortalidad. La tasa relativa de mortalidad o tasa media de incidencia de mortalidad durante el total de seguimiento, es decir el número de muertes por paciente intervenido

y año de seguimiento, fue de 0,27 muertes por paciente y año de seguimiento.

Las causas de muerte se describen en detalle más adelante, en la sección 4.3.2. (Tabla 12) Los porcentajes de supervivencia de toda la cohorte y de los pacientes vivos al alta, con todos los puntos de referencia temporales intermedios y los pacientes en riesgo al inicio de cada periodo se muestran más adelante, en la sección 4.3.3. (Tabla 13).

4.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

4.3.1. Mortalidad y morbilidad del procedimiento durante el ingreso hospitalario.

La tasa de éxito en la implantación de la prótesis fue del 94,9% (75 de 79 pacientes). Hubo 4 fallos de implante (5,1%): en dos casos el procedimiento se abortó por complicaciones vasculares mayores y no se llegó a intentar el implante valvular; y en los otros dos la prótesis percutánea embolizó. De estos dos casos de embolización (Figura 17), un caso fue a ventrículo izquierdo siendo imposible su extracción (rechazada la cirugía de rescate por extremo riesgo el paciente falleció a las 48 horas), y otro caso *off label* en una EA reumática escasamente calcificada con prótesis mitral mecánica que embolizó a aorta, siendo fijada a nivel de la aorta descendente torácica (este paciente rechazó un segundo procedimiento y fue dado de alta con seguimiento clínico).

La mortalidad hospitalaria fue del 11,4% (9 pacientes de 79). Dos pacientes fueron fallos de implante y 7 fueron implantes exitosos. Únicamente un paciente falleció en sala (implante exitoso de la válvula pero IAM anterior por oclusión coronaria aguda post-implante y shock refractario), mientras que los otros 8 fallecieron por complicaciones derivadas del procedimiento pero más de 24 horas después del mismo. Los pacientes con muerte hospitalaria fallecieron en una media de 15,33 (DS 3,5) días tras el implante (rango de 0 a 64 días).

En la Tabla 10 se muestran las causas de muerte y características de los 9 pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario.

Tabla 10. Causas de muerte intrahospitalaria.

Paciente	EuroSCORE	Acceso	Éxito de implante	Causa de muerte	Causa cardiovascular	Días hasta muerte
1	15,59	Transfemoral	No	Complicación vascular severa tras valvuloplastia, que precisó cirugía vascular urgente.	Si	18
2	27,69	Transfemoral	No	Embolización de prótesis a ventrículo, cirugía de rescate rechazada por extremo riesgo e injerto de mama- ria permeable.	Si	2
3	8,44	Transfemoral	Si	Taponamiento cardiaco por perforación con cable de marcapasos.	Si	3
4	32,65	Transfemoral	Si	IAM anterior, shock cardiogénico y parada cardiaca tras implantar la prótesis.	Si	0 (en sala)
5	17,2	Transapical	Si	IAM inferior tratado con ICP primaria, taponamiento cardiaco diferido post acceso transapical.	Si	10
6	16,49	Transfemoral	Si	Insuficiencia respiratoria y encefalopatía hipercápica.	No	16
7	15,59	Transfemoral	Si	Taponamiento cardiaco por perforación con guía inmediatamente tras implante, cirugía emergente.	Si	2
8	15	Transapical	Si	Insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca.	Si	64
9	1,83	Transapical	Si	Insuficiencia renal precisando hemodiálisis, insuficiencia hepática en paciente con cirrosis previa.	No	23

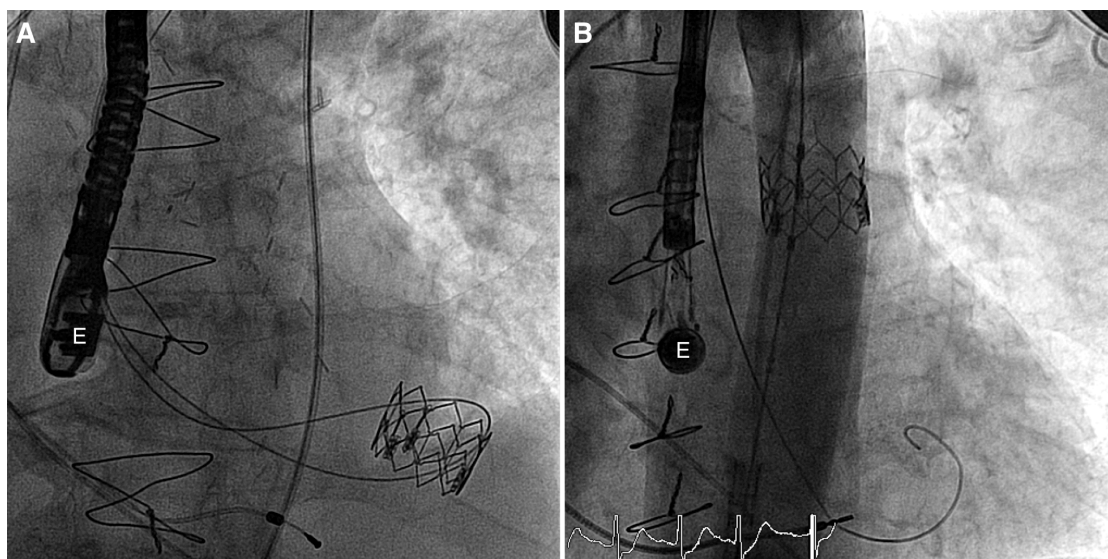


Figura 17. A) Embolización de la prótesis transcáteter a ventrículo, se observa la guía enlazando la prótesis para intentar recuperarla. B) Embolización de la prótesis transcáteter hacia aorta ascendente, se retiró con ayuda del balón hasta la aorta descendente torácica donde quedó fijada, la imagen muestra un aortograma sin obstrucción de flujo a nivel de la prótesis.

De los 79 pacientes que fueron intervenidos de IPVA en el periodo de estudio, 39 (49,4%) tuvieron alguna complicación durante su ingreso hospitalario. De los 39 pacientes, 18 tuvieron una única complicación y 21 más de una complicación. La media de complicaciones por paciente (excluyendo el acontecimiento adverso muerte hospitalaria) fue de 2 (DS 1,4) con un rango de 1 a 8. En la Tabla 11 se puede observar detalladamente la incidencia de cada complicación.

La complicación más frecuente fue la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes (17 pacientes, 21%), utilizándose una mediana de 2 concentrados (rango intercuartílico 2 – 4). Sólo 9 pacientes de los 17 trasfundidos tuvieron sangrado clínicamente evidente (tipo BARC⁹⁰ ≥ 2). La segunda complicación por orden de frecuencia fue la incidencia de insuficiencia renal aguda sin precisar hemodiálisis (12 pacientes, 15,2%). Siguen en frecuencia los episodios de sangrado y complicaciones vasculares menores en un total de 9 pacientes (11,4%) cada una; y la aparición de nuevos episodios de fibrilación auricular (7 pacientes, 9%). Todas las complicaciones vasculares

(mayores y menores) ocurrieron en relación con el punto de acceso vascular. De las 9 complicaciones vasculares, 8 se produjeron en los 10 primeros casos realizados mediante acceso percutáneo; mientras que sólo 1 (un hematoma) ocurrió con el acceso quirúrgico.

Tabla 11. Complicaciones durante el ingreso hospitalario.

	n	%
Cualquier complicación	39	49,4%
Trasfusión	17	21,0%
Insuficiencia renal sin hemodiálisis	12	15,2%
Muerte hospitalaria	9	11,4%
Cualquier sangrado	9	11,4%
Complicación vascular menor	9	11,4%
Fibrilación auricular de nueva aparición	7	9,0%
Infección	6	7,7%
Taponamiento precisando drenaje	5	6,4%
Intubación >24 horas	5	6,4%
Fallo de implante	4	5,0%
Complicación vascular mayor	3	3,8%
Implante de marcapasos definitivo	3	3,8%
Complicaciones respiratorias	3	3,8%
Embolización protésica	2	2,6%
Infarto agudo de miocardio	2	2,6%
Ictus	2	2,6%
Insuficiencia renal con hemodiálisis	2	2,6%
Cirugía cardíaca urgente	1	1,3%
Endocarditis	0	0%

Los 9 acontecimientos adversos de sangrado se clasificaron según las recomendaciones VARC-2 en 3 sangrados menores y 6 sangrados que amenazan la vida o invalidantes. Los dos infartos agudos de miocardio fueron peri-procedimiento, y ambos pacientes tenían origen bajo de los ostia coronarios, en torno a 10 – 12 mm sobre el plano valvular. En ambos pacientes se

intentó realizar una ICP emergente, en uno de los casos sin éxito por shock refractario y en el otro con éxito logrando la reperusión de la arteria coronaria derecha. La estancia media tras el implante de los pacientes con complicaciones fue significativamente superior a la de los que no tuvieron complicaciones (16 días frente a 8,7 días; $p=0,002$).

El objetivo combinado VARC-2 de seguridad precoz a 30 días se alcanzó en 55 pacientes (69,6%). De los 24 pacientes que tuvieron algún acontecimiento adverso recogido en la variable combinada, 9 fueron muertes antes de 30 días, 8 fueron episodios de insuficiencia renal post-procedimiento, 2 sangrados, 2 ictus, 2 complicaciones vasculares, y un paciente con criterios de disfunción protésica (gradiente medio mayor de 20 mmHg).

Se estudiaron tendencias temporales en el éxito de implante, éxito del dispositivo VARC-2, mortalidad a 30 días y objetivo combinado de seguridad precoz a 30 días sin encontrar diferencias ni al dividir la muestra según la fecha de realización por el 50% de los casos ni por cuartiles. Tampoco se encontraron diferencias entre el modelo THV inicial que tenía un calibre de introductores (catéter Retroflex) aproximadamente 1 mm mayor que el más reciente XT (catéter Novaflex, utilizado desde 2010), además de diferencias en la composición de la aleación del stent metálico de la prótesis.

4.3.2. Causas de mortalidad durante el seguimiento.

De un total de 79 pacientes a los que se realizó un procedimiento de IPVA, 30 fallecieron durante el periodo de seguimiento del estudio (38%). Las causas y el momento de la muerte se describen con detalle en la Tabla 12.

Tabla 12. Causas y momento de la muerte de toda la cohorte.

Causa de muerte	n	%	≤72 horas	3 – 30 días	2 – 12 meses	> 1 año
<u>CARDIACA:</u>	15	50%	4	3	–	8
Insuficiencia cardiaca	3	10%		1		2
Ictus	3	10%				3
IAM	2	6,7%	1			1
Taponamiento cardiaco	2	6,7%	2			
Otras complicaciones del procedimiento ^a	2	6,7%		2		
Embolia de la prótesis a ventrículo izquierdo	1	3,3%	1			
Muerte súbita	1	3,3%				1
Desconocida	1	3,3%				1
<u>NO CARDIACA:</u>	15	50%	–	3	4	8
Infecciosa / Sepsis ^b	8	26,7%		1	3	4
Otros ^c	3	10%		1	1	1
Alzheimer / Demencias	2	6,7%				2
Insuficiencia respiratoria ^d	2	6,7%		1		1

a. Un paciente tuvo una disección extensa de la arteria femoral con necesidad de cirugía vascular urgente y múltiples complicaciones posteriores, el otro paciente tuvo múltiples complicaciones peri y post-procedimiento (oclusión coronaria e IAM inferior que precisó angioplastia urgente, taponamiento cardiaco precisando pericardiocentesis, insuficiencia renal con necesidad de hemodiálisis). Ambos tuvieron un ingreso prolongado post-IPVA y fallecieron antes del alta.

b. El origen de la sepsis fue: 5 casos respiratorios, 1 urinario, 1 digestivo, y 1 de origen desconocido con endocarditis descartada (hemocultivos y pruebas de imagen negativas).

c. Un paciente se suicidó, otro presentó complicaciones tras la cirugía de una fractura de cadera y otro paciente con cirrosis previa desarrolló una insuficiencia hepática irreversible.

d. Un paciente con fibrosis pulmonar y otro con EPOC grado IV, en ambos se descartó insuficiencia cardiaca.

El momento de la muerte se clasificó según las recomendaciones VARC-2. Como se puede apreciar en la tabla, la mitad de los pacientes fallecieron por causas cardiovasculares: la mitad de las muertes en el ingreso hospitalario y la otra mitad tardíamente (más de 1 año tras el IPVA). Las causas cardiovasculares más frecuentes fueron la insuficiencia cardíaca y el ictus. Las muertes no cardiovasculares se reparten más homogéneamente en el tiempo y la causa más frecuente fue la infecciosa. Una paciente falleció en otra comunidad autónoma fuera del ámbito hospitalario y no se pudo obtener la causa, atribuyéndose por protocolo a causas cardiovasculares.

Si se descartan las muertes peri-procedimiento, de los 70 pacientes dados de alta, 21 (30%) fallecieron durante el periodo de estudio. En este subgrupo la causa de muerte fue mayoritariamente no cardiovascular (13 muertes, 62%), manteniéndose la infecciosa como la primera causa (8 pacientes). De las cardiovasculares (8 muertes, 38%), la más frecuente fue debida a ictus (3 pacientes).

4.3.3. Acontecimientos adversos mayores durante el seguimiento.

En la cohorte completa de 79 pacientes hubo 44 (55,7%) con algún acontecimiento adverso mayor durante el seguimiento (objetivo combinado de eficacia clínica según definiciones VARC-2: mortalidad por cualquier causa, cualquier ictus, rehospitalización por síntomas relacionados con la prótesis o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, progresión a clase funcional NYHA III ó IV, o disfunción protésica). En el primer año tras el IPVA ocurrieron más de la mitad de los acontecimientos adversos: 28 (63,6% de los acontecimientos). La mediana de supervivencia libre de acontecimiento adverso mayor fue de 20,7 meses (IC95% de 12 a 29,4 meses). En la Figura 18 se muestra la curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de acontecimiento adverso mayor.

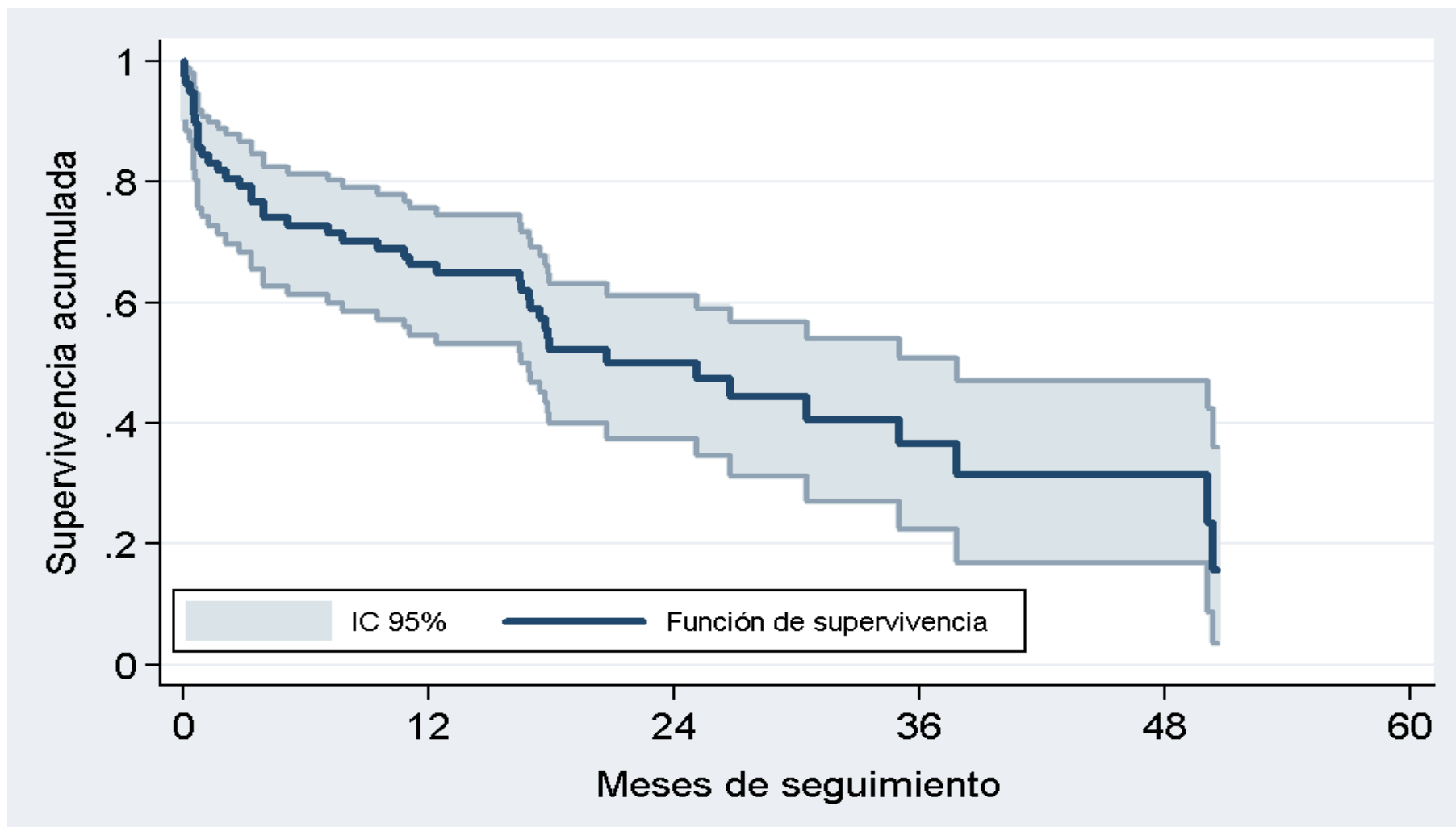


Figura 18. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de acontecimiento adverso mayor en los 79 pacientes que recibieron una intervención de IPVA con su correspondiente intervalo de confianza.

De los 44 los acontecimientos adversos, el primer evento fue mortal en 25 de ellos (56,8%) y no mortal en 19 pacientes (43,2%). Las causas de muerte se han expuesto previamente. La causa mayoritaria de evento adverso no mortal fue empeoramiento de clase funcional o empeoramiento de insuficiencia cardiaca (15 pacientes, 83%). Todos ellos tenían co-diagnóstico de infección respiratoria no consolidante y/o reagudización de EPOC. Uno de ellos tenía además el diagnóstico de accidente isquémico cerebral transitorio. Seis de ellos (35,3%) tenían EPOC avanzado (grado III – IV). En todos ellos se realizó ecocardiograma y en ninguno se evidenció disfunción protésica o deterioro de FEVI. Los otros 4 pacientes reingresaron dos por accidente cerebrovascular (un ictus mayor no mortal y un accidente isquémico transitorio), uno por bradicardia con necesidad de implante de marcapasos definitivo, y otro por causa desconocida en otro centro (se atribuyó como acontecimiento adverso mayor por protocolo).

Si seleccionamos sólo los pacientes vivos al alta hospitalaria (n=70) la mediana de supervivencia fue de 50,04 meses (IC95% de 28,14 a 71,93 meses). La Figura 19-A muestra la curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de muerte por cualquier causa en este subgrupo. De estos 70 pacientes dados de alta con vida hubo 35 pacientes (50%) con algún acontecimiento adverso mayor (objetivo combinado de eficacia clínica modificado de VARC-2) en el seguimiento. La mediana de supervivencia libre de acontecimiento adverso mayor en los pacientes dados de alta con vida fue de 26,7 meses (IC95% de 13,4 a 40,01 meses). La Figura 19-B muestra la curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de acontecimiento adverso mayor.

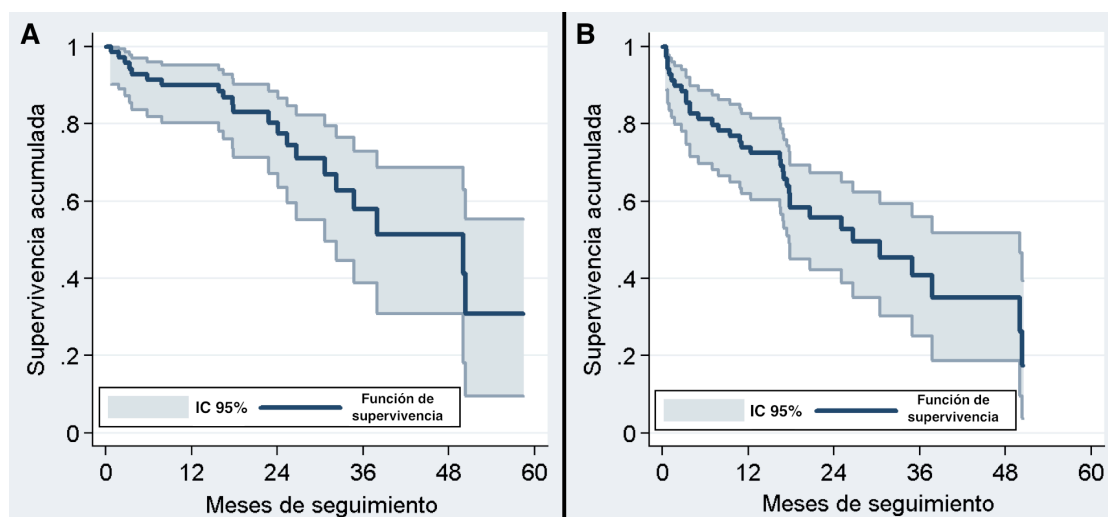


Figura 19. A) Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de muerte por cualquier causa en el subgrupo de pacientes (n=70) dados de alta con vida. B) Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de acontecimiento adverso mayor en el mismo subgrupo.

En la Tabla 13 se muestra la proporción de pacientes con supervivencia libre de muerte por cualquier causa, libre de acontecimiento adverso mayor (que incluye muerte por cualquier causa) y libre de acontecimiento adverso mayor no mortal; en toda la cohorte y en el subgrupo de los pacientes vivos al alta, con todos los puntos de referencia temporales intermedios y los pacientes en riesgo al inicio de cada periodo.

La mejoría clínica fue evaluada a través de la clase funcional NYHA basal y al máximo seguimiento. La distribución de la clase NYHA basal fue de 0% en clase funcional I; 30,5% en clase funcional II; 68,1% en clase funcional III; y 1,4% en clase funcional IV. Al máximo seguimiento, el 13,2% estaban en clase funcional I; el 73,6% en clase funcional II; el 13,2% en clase funcional III; y finalmente 0% en clase funcional IV.

Tabla 13. Porcentajes de supervivencia en puntos de referencia temporales intermedios.

Supervivencia	30 días	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses ^a
<u>COHORTE COMPLETA (n=79):</u>							
Libres de muerte	88,6%	81,0%	79,7%	71,1%	51,3%	45,6%	27,4%
Pacientes en riesgo	79	70	64	63	29	12	5
Libres de acontecimiento adverso mayor incluyendo muerte	82,3%	70,9%	64,6%	49,6%	36,4%	31,2%	15,6%
Pacientes en riesgo	79	65	56	51	19	9	4
Libres de acontecimiento adverso mayor no mortal	94,6%	88,5%	82,1%	68,7%	61,8%	61,8%	61,8%%
Pacientes en riesgo	79	65	56	51	19	9	4
<u>PACIENTES VIVOS AL ALTA (n=70):</u>							
Libres de muerte	98,6%	91,4%	90,0%	80,2%	57,9%	51,5%	30,9%
Pacientes en riesgo	70	64	64	63	29	12	5
Libres de acontecimiento adverso mayor incluyendo muerte	91,4 %	80%	72,9%	56%	41,1%	35,2%	17,6%
Pacientes en riesgo	70	64	56	51	19	9	4
Libres de acontecimiento adverso mayor no mortal	94,3%	88,2%	81,8%	68,4%	61,6%	61,6%	61,6%
Pacientes en riesgo	70	65	56	51	19	9	4

a. Ningún paciente completó los 60 meses de seguimiento, se dan los porcentajes de supervivencia al máximo seguimiento. El máximo seguimiento de la supervivencia libre de muerte por cualquier causa fue de 58,45 meses. El máximo seguimiento de supervivencia libre de acontecimientos adversos fue de 50,5 meses.

Un total de 9 pacientes (11,4%) tuvieron cualquier tipo de ictus tras el IPVA, dos de ellos durante el ingreso hospitalario (un ictus mayor por trombosis sobre el catéter tratado con intervencionismo neurovascular con éxito⁹¹ (Figura 20), y un posible accidente isquémico transitorio o AIT); y 7 de ellos tras el alta (4 ictus y 3 AIT).

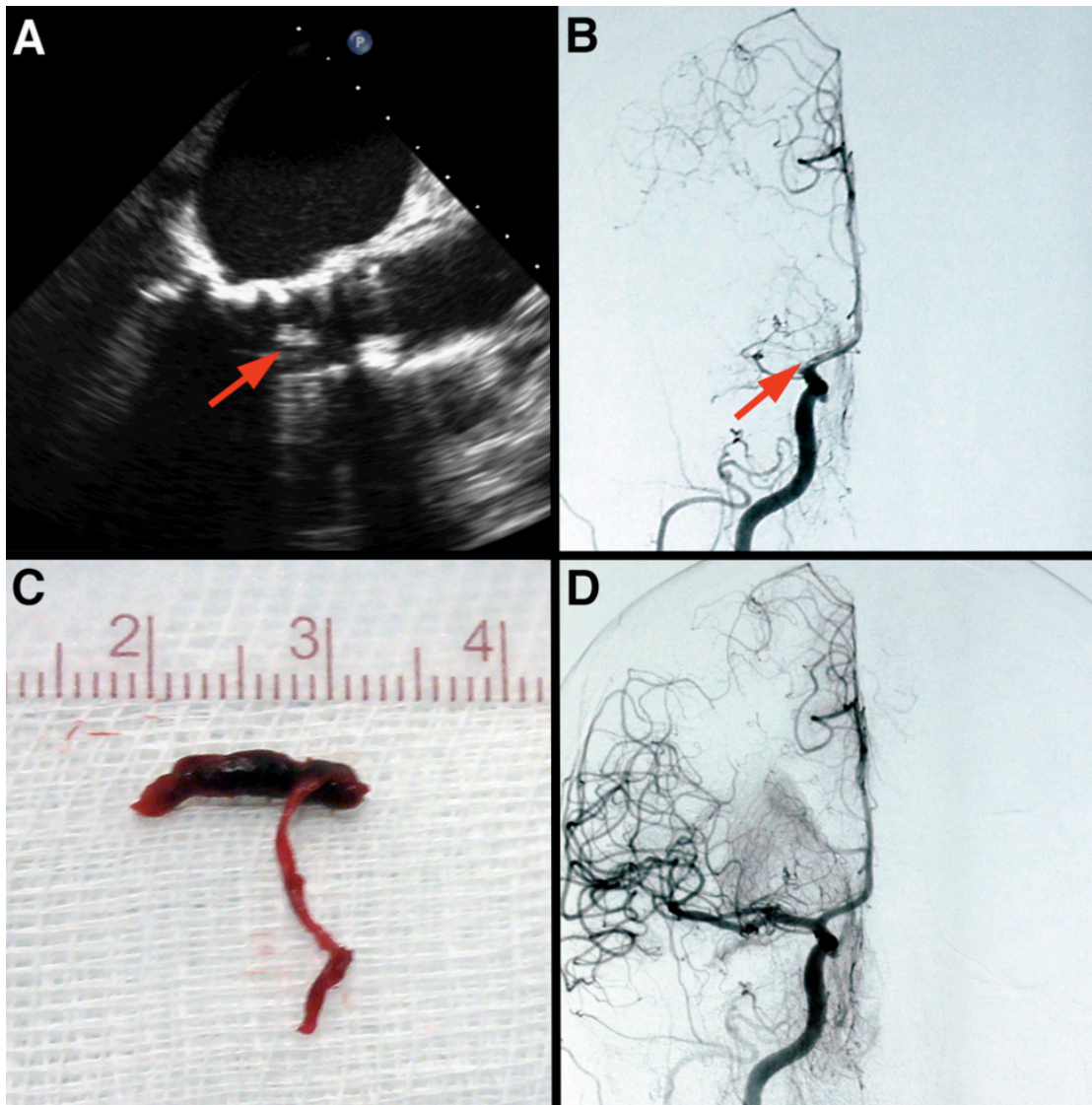


Figura 20. Ictus durante un procedimiento de IPVA. A) Trombo sobre el catéter de liberación en ecocardiograma transesofágico (flecha). B) Angiografía cerebral mostrando oclusión de arteria cerebral media (flecha). C) Trombo extraído mediante intervencionismo neurovascular. D) Angiografía cerebral mostrando reperusión de la arteria ocluida.

4.3.4. Factores asociados a la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento.

La metodología para el análisis univariable y multivariable de factores asociados a la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento se expuso previamente en la sección 3.6.

Los factores previos al procedimiento con impacto pronóstico en la mortalidad por todas las causas en el análisis univariable (regresión de riesgos proporcionales de Cox) fueron: antecedentes de ictus o AIT, antecedentes de IAM, diabetes insulínica independiente (frente a diabetes no insulínica independiente), mayor área valvular media pre-procedimiento, menor gradiente medio pre-procedimiento, y mayor puntuación del EuroSCORE-2.

Los factores peri y post-procedimiento inmediato con impacto pronóstico en la mortalidad por todas las causas en el análisis univariable fueron: éxito del implante (factor protector), intubación prolongada >24 horas, insuficiencia renal post-IPVA sin requerir hemodiálisis, cualquier tipo de insuficiencia renal post-IPVA, embolización de la prótesis, IAM peri-procedimiento, necesidad de cirugía cardíaca urgente, taponamiento cardíaco, y como factores protectores los objetivos combinados VARC-2 éxito del dispositivo y seguridad precoz a 30 días.

En las Tablas 14 y 15 se muestran todos los *Hazard Ratio* (HR, razón de riesgos instantánea) de las variables con $p < 0,25$ en el análisis univariable, separadas en variables basales o pre-procedimiento y variables peri o post-procedimiento.

Tabla 14. Predictores basales de mortalidad por cualquier causa en el análisis univariable (regresión de riesgos proporcionales de Cox). Se muestran sólo los predictores con significación $p < 0,25$ (en negrita aquellos con $p < 0,05$).

	Análisis univariable		
	HR	IC95% HR	<i>p</i>
<u>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES:</u>			
Edad (por año)	1,06	0,98 - 1,14	0,159
Sexo masculino	2,05	0,98 - 4,24	0,054
Ictus o AIT previo	2,50	1,04 - 6	0,041
Cardiopatía isquémica previa	1,69	0,82 - 3,49	0,155
IAM previo	3,10	1,13 - 8,5	0,028
Revascularización previa	1,66	0,81 - 3,42	0,17
DM con insulina (versus DM sin insulina)	3,48	1,03 - 11,73	0,044
Dislipemia	0,56	0,27 - 1,18	0,125
Fumador o ex fumador	1,84	0,87 - 3,86	0,11
Creatinina basal (por mg/dl)	1,59	0,97 - 2,61	0,064
ASC (por m ²)	3,81	0,53 - 27,41	0,184
<u>DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS:</u>			
AVA basal (por cm²)	6,48	1,04 - 40,43	0,045
Gradiente máximo basal (por mmHg)	0,98	0,96 - 1	0,053
Gradiente medio basal (por mmHg)	0,96	0,93 - 0,99	0,007
Presión sistólica pulmonar basal (por mmHg)	0,98	0,94 - 1,01	0,234
AVA post-procedimiento (por cm ²)	0,37	0,07 - 2	0,245
Gradiente medio post-procedimiento (por mmHg)	1,07	0,97 - 1,19	0,197
FEVI basal (por 1%)	1	0,96 - 1,03	0,925
<u>SCORES DE RIESGO:</u>			
EuroSCORE (por punto)	1,03	0,99 - 1,07	0,06
EuroSCORE-2 (por punto)	1,10	1,01 - 1,19	0,021
STS (por punto)	1,11	0,98 - 1,24	0,086

Tabla 15. Predictores post-procedimiento de mortalidad por cualquier causa en el análisis univariable (regresión de riesgos proporcionales de Cox). Se muestran sólo los predictores con significación $p < 0,25$ (en negrita aquellos con $p < 0,05$).

	Análisis univariable		
	HR	IC95% HR	<i>p</i>
<u>EVENTOS PERI-PROCEDIMIENTO:</u>			
Éxito del implante	0,21	0,07 - 0,61	0,004
Cualquier complicación	1,79	0,86 - 3,74	0,121
Intubación prolongada >24	3,66	1,25 - 10,7	0,018
Insuficiencia renal post-IPVA sin hemodiálisis	3,49	1,5 - 8,14	0,004
Cualquier Insuficiencia renal post-IPVA	3,89	1,69 - 8,96	0,001
Cualquier sangrado	2,45	0,99 - 6,07	0,053
Embolización	11,70	2,54 - 53,91	0,002
Infarto agudo de miocardio	43,30	7,12 - 263,5	< 0,001
Cirugía cardíaca urgente	18,79	2,1 - 168,16	0,009
Taponamiento cardíaco	5,74	1,93 - 17,04	0,002
Objetivo combinado disfunción protésica	1,98	0,74 - 5,3	0,175
Objetivo combinado éxito del dispositivo	0,12	0,05 - 0,28	< 0,001
Objetivo combinado seguridad precoz	0,16	0,07 - 0,35	< 0,001

En el análisis multivariable, dado el número relativamente bajo de eventos (30 muertes), sólo se introdujeron aquellas variables con $p < 0,05$ en el análisis univariable, además de sexo masculino, FEVI y edad por interés clínico. Entre insuficiencia renal sin hemodiálisis y cualquier insuficiencia renal se eligió utilizar la segunda por criterio clínico. Entre éxito del implante y éxito del dispositivo VARC-2 se decidió utilizar la segunda por criterio clínico. Se descartó introducir la variable DM insulín dependiente (frente a DM no insulín dependiente) porque sólo era aplicable en los pacientes diabéticos (la variable binaria aislada diabetes mellitus no tenía valor pronóstico en el análisis univariable). El modelo final con mejor capacidad predictiva se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16. Modelo multivariable final de regresión de riesgos proporcionales de Cox. A la izquierda se muestran los valores brutos del análisis univariable y a la derecha los ajustados del análisis multivariable. En negrita se muestran los predictores de mortalidad por cualquier causa con significación estadística.

	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	Hazard Ratio	IC95% HR	<i>p</i>	Hazard Ratio	IC95% HR	<i>p</i>
Sexo masculino	2,05	0,98 - 4,24	0,054	2,23	0,94 - 5,31	0,07
Gradiente medio basal (por mmHg)	0,96	0,93 - 0,99	0,007	0,97	0,94 - 1	0,073
FEVI basal (por 1%)	1,00	0,96 - 1,03	0,925	1,05	1 - 1,1	0,064
Cualquier Insuficiencia Renal post-IPVA	4,03	1,77 - 9,18	0,001	2,55	0,97 - 6,67	0,057
EuroSCORE-2 (por punto)	1,10	1,01 - 1,19	0,021	1,13	1,03 - 1,25	0,012
Taponamiento cardiaco peri-procedimiento	5,74	1,93 - 17,04	0,002	7,50	2,13 - 26,32	0,002
Éxito del dispositivo VARC-2	0,12	0,05 - 0,28	< 0,001	0,31	0,12 - 0,77	0,012

Tras el análisis multivariable persisten con significación estadística como predictores independientes de mortalidad en el análisis multivariable el EuroSCORE-2 (HR 1,13; única variable pre-procedimiento); el taponamiento cardiaco peri-procedimiento (HR 7,5); y finalmente como factor protector la variable combinada éxito del dispositivo VARC-2 (HR 0,31; equivalente a un HR de mortalidad por ausencia de la misma de 3,27).

A modo ilustrativo, se han transformado las variables continuas (gradiente medio, FEVI, EuroSCORE-2) en tramos de 10 unidades de manera que los *Hazard Ratios* se hacen más comparables con las variables binarias (Tabla 17). Además se ha diseñado un diagrama de árbol o *forest plot* en el que se describen los *Hazard Ratios* con sus correspondientes intervalos de confianza de todas las variables incluidas en el modelo multivariable final (Figura 21).

Tabla 17. Modelo multivariable final con las variables continuas transformadas en intervalos de 10 unidades, y ordenadas de menor a mayor impacto en la mortalidad, separando las variables que alcanzan la significación estadística (en negrita).

	Análisis multivariable		
	Hazard Ratio	IC95% HR	<i>p</i>
Gradiente medio basal (por 10 mmHg)	0,73	0,52 - 1,03	0,073
FEVI basal (por 10%)	1,57	0,97 - 2,54	0,064
Sexo masculino	2,23	0,94 - 5,31	0,07
Cualquier Insuficiencia Renal post-IPVA	2,55	0,97 - 6,67	0,057
Éxito del dispositivo VARC-2	0,31	0,12 - 0,77	0,012
EuroSCORE-2 (por 10 puntos)	3,49	1,31 - 9,29	0,012
Taponamiento cardiaco peri-procedimiento	7,50	2,13 - 26,32	0,002

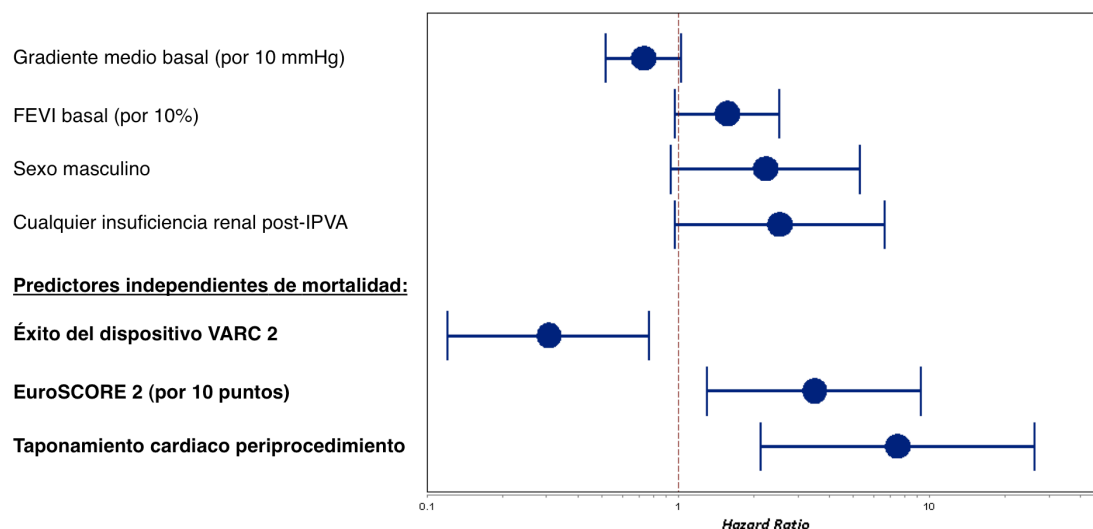


Figura 21. Diagrama de árbol (*forest plot*) obtenido a partir de los valores de la Tabla 17. En negrita las variables que alcanzaron la significación estadística.

4.3.5. Seguimiento ecocardiográfico a largo plazo de la función protésica.

Los resultados inmediatos de la hemodinámica valvular se han expuesto previamente (sección 4.1.5.). Para el seguimiento a largo plazo se han utilizado los valores al máximo seguimiento ecocardiográfico disponible para cada paciente. Debido al protocolo, a los pacientes de otros centros se les realizaba los ecocardiogramas que su médico de referencia considerase clínicamente indicado (aunque se recomendaba un ecocardiograma anual). De esta forma, a partir del primer año el seguimiento ecocardiográfico ha tenido cierta variabilidad, y no todos los pacientes tienen ecocardiogramas en los mismos puntos temporales. El tiempo medio al ecocardiograma con máximo seguimiento es de 13,25 meses (DS 11,6).

En la Tabla 18 se muestra el resultado del máximo seguimiento disponible de los parámetros de función protésica comparado con el estudio post-IPVA, excepto la masa que se compara con el estudio pre-IPVA.

Tabla 18. Datos ecocardiográficos medios basales, post-procedimiento, y al máximo seguimiento disponible. Se comparan los valores al máximo seguimiento y al alta, excepto para la masa ventricular, que se compara con los valores basales.

	Basal		Post-IPVA ^{a,b}		Máximo seguimiento		Diferencia	<i>p</i>
	Media	DS	Media	DS	Media	DS		
AVA (continuidad, cm ²)	0,67	0,17	2,23	0,68	1,93	0,46	- 0,3 ^c	0,09 ^c
AVA indexada (cm ² /m ²)	0,38	0,09	1,21	0,39	1,05	0,29	- 0,16 ^c	0,08 ^c
Gradiente Máximo (mmHg)	70,82	20	19,22	7,55	18,5	6,55	- 0,73 ^c	0,57 ^c
Gradiente Medio (mmHg)	41,97	14,3	9,16	3,46	9,13	3,32	- 0,03 ^c	0,96 ^c
FEVI (%)	55,43	11,8	58,48	9,37	61,25	10,74	+ 2,8 ^c	0,07 ^c
Masa (gramos)	272,4	71,3	–	–	227,2	85,04	- 44,54 ^d	0,003 ^d
Masa indexada (gramos/m ²)	156,8	40,1	–	–	131,6	43,25	- 26 ^d	0,003 ^d
PSP (mmHg)	52,51	15,22	36,18	4,84	34,6	4,16	- 1,58 ^c	0,52 ^c

a. Los ecocardiogramas post-procedimiento se realizaron en el periodo comprendido entre 24 horas después del procedimiento y el alta hospitalaria.

b. Los valores al alta son ligeramente diferentes a los de la Tabla 9, ya que para el análisis de T de Student apareada entre valores en máximo seguimiento y al alta se han eliminado varios pacientes por muerte durante el seguimiento, antes de que se pudieran realizar el primer ecocardiograma de control (para este análisis n=47).

c. La diferencia y la *p* representan las diferencias entre el ecocardiograma en máximo seguimiento y el ecocardiograma al alta.

d. La diferencia y la *p* representan las diferencias entre el ecocardiograma en máximo seguimiento y el ecocardiograma basal.

Los valores medios obtenidos en el máximo seguimiento ecocardiográfico no ofrecen diferencias significativas respecto a los valores al alta hospitalaria. Es de destacar que la mejoría de la FEVI y de la PSP se mantiene también en el tiempo, incluso con una tendencia hacia incremento de FEVI en el seguimiento (61,3% frente a 58,5%; $p=0,07$). La masa y masa indexada ventricular se redujeron de forma significativa en el seguimiento (227,2 gramos en el seguimiento versus 272,4 gramos pre-IPVA, $p=0,003$; y 131,6 gramos/m² en el seguimiento frente a 156,8 gramos/m², $p=0,003$).

A modo ilustrativo, se muestra en la Figura 22 la evolución de los gradientes transvalvulares (máximo y medio) y la FEVI del paciente vivo con máximo seguimiento ecocardiográfico en el momento del análisis de los datos (4 años post-IPVA).

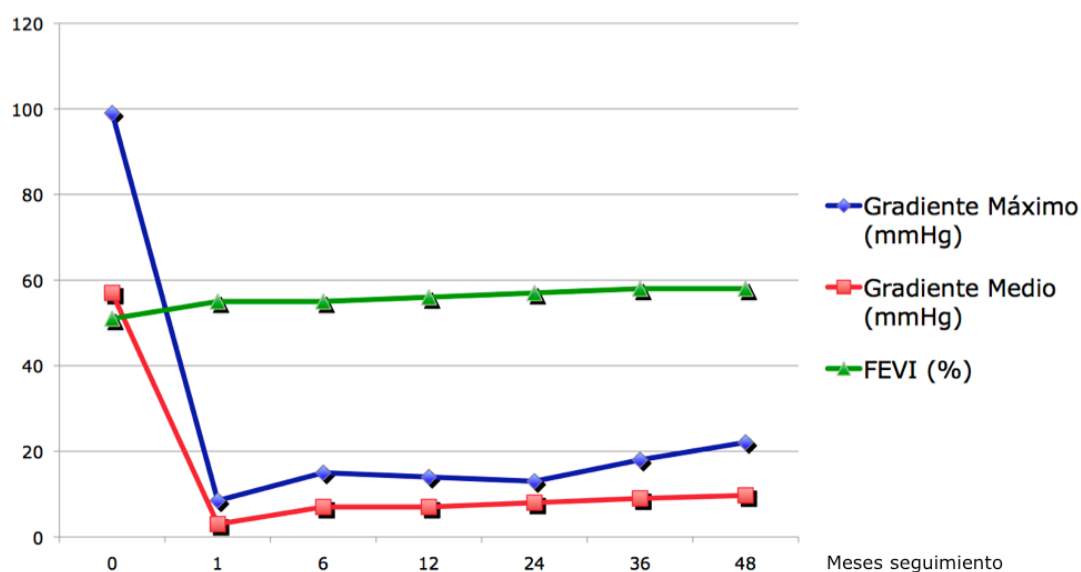


Figura 22. Muestra la evolución del paciente con mayor tiempo de seguimiento ecocardiográfico de este estudio.

En el seguimiento ecocardiográfico se prestó particular atención al seguimiento de la insuficiencia protésica, tanto intraprotésica como periprotésica, ya que ha sido identificado en estudios previos como un factor pronós-

tico relacionado con la mortalidad^{65, 73, 92}. Los resultados se resumen en la Figura 23.

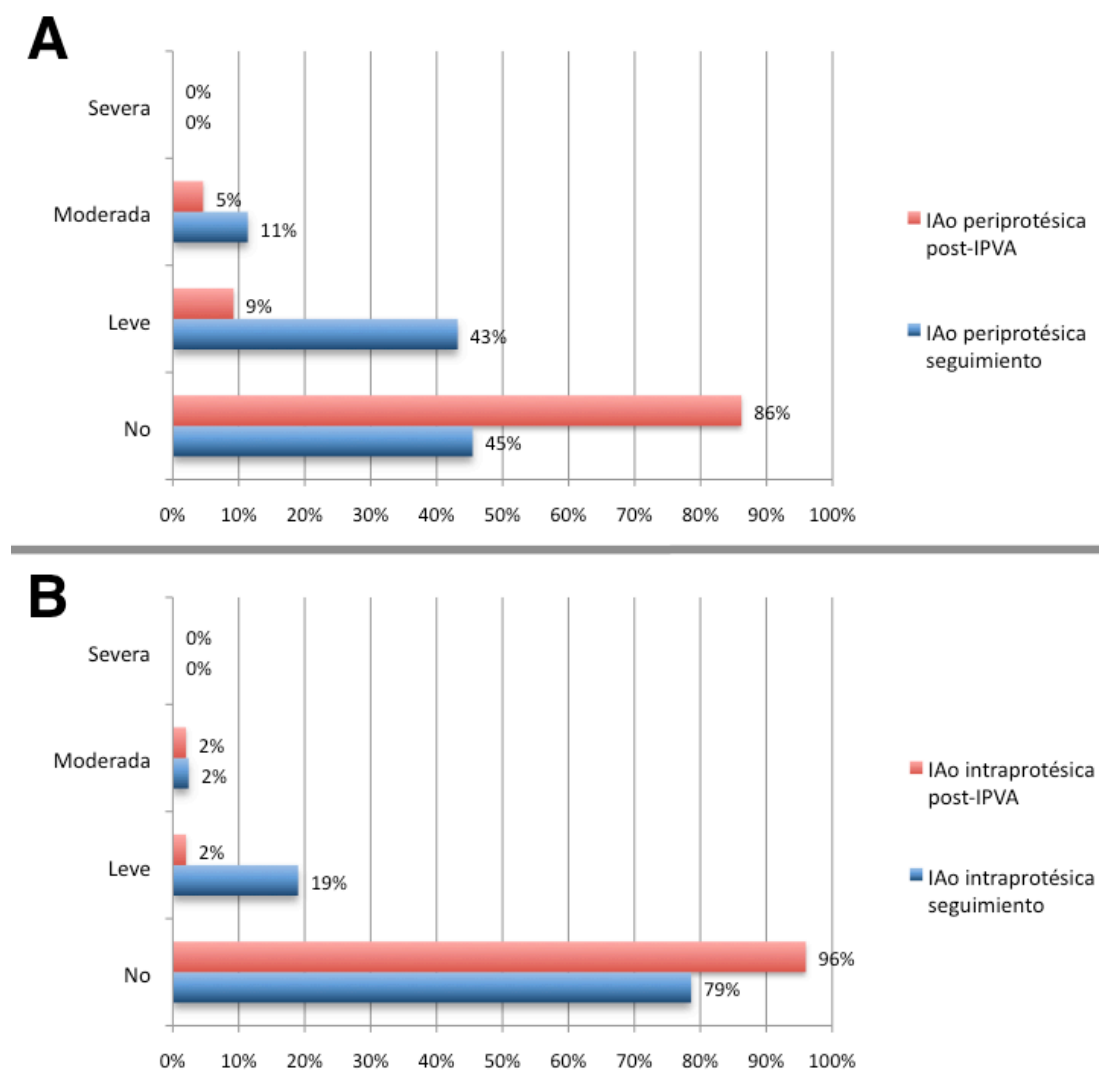


Figura 23. Evolución de la insuficiencia protésica, en el ecocardiograma post-IPVA y al máximo seguimiento: A) periprotésica y B) intraprotésica. IAo, insuficiencia aórtica.

Como se puede apreciar, la insuficiencia periprotésica se incrementó en el seguimiento, de forma que casi la mitad de los pacientes que no tenían insuficiencia periprotésica detectable pasaron a tenerla (40,8% del 86% inicial), sin embargo en su gran mayoría sólo en grado leve (34% del 40,8%

referido previamente). El incremento de insuficiencia periprotésica a grado moderado ocurrió en el 6,8%. En cuanto a la insuficiencia intraprotésica, de un 96% inicial sin insuficiencia post-procedimiento, un 17% pasó a tenerla en grado leve. La insuficiencia intraprotésica en grado moderado permaneció prácticamente inalterada. Ningún paciente tuvo ni desarrolló insuficiencia peri o intraprotésica en grado severo tras el IPVA o durante el seguimiento.

En cuanto a la estenosis protésica, ningún paciente tuvo un gradiente post-IPVA mayor de 25 mmHg. Tres pacientes tuvieron gradientes entre 20 y 25 mmHg definido según recomendaciones VARC como “posible estenosis” y que cumplen criterios para el objetivo de disfunción protésica VARC. En el seguimiento ningún paciente evolucionó a “estenosis significativa” (gradiente medio >35 mmHg según VARC-2).

El paciente con mayores gradientes post-IPVA en el seguimiento alcanzó un gradiente máximo de 60,4 mmHg y un gradiente medio de 32,8 mmHg en un ecocardiograma a los 4 meses. Este paciente no tiene mayor seguimiento porque falleció (por suicidio) a los 6 meses de la intervención.

La variable combinada de disfunción valvular según criterios VARC-2 (gradiente medio >20 mmHg, orificio efectivo valvular $<0,9 - 1,1$ cm² y/o índice de velocidad doppler $<0,35$ m/seg; insuficiencia moderada o severa de la prótesis o necesidad de re-sustitución valvular) se cumplió en el seguimiento de 8 pacientes (10,1% de los 79 procedimientos de IPVA). De éstos, 5 eran insuficiencias periprotésicas moderadas (3 inmediatas post-implante, una leve que progresó a moderada a los 12 meses y por último una leve que progresó a moderada a los 25 meses); y 3 pacientes con gradientes medios superiores a 20 mmHg. Ninguno de estos casos precisaron re-sustitución valvular.

No hubo ningún caso documentado de migración tardía de la prótesis, endocarditis, ni trombosis protésica. Tampoco de rotura de anillo aórtico, complicaciones en pared aórtica, perforación septal o deterioro de válvula mitral.

4.3.6. Comparación de mortalidad observada en el procedimiento y esperada por los *scores* de mortalidad quirúrgicos.

Dado que no hay ningún *score* de mortalidad específico y comúnmente aceptado para pacientes propuestos para un procedimiento de IPVA, se utilizan de forma habitual los *scores* de riesgo quirúrgicos, con puntos de corte de alto riesgo (y por tanto candidatos a IPVA) situados habitualmente en EuroSCORE $\geq 15\%$ y STS $\geq 10\%$. Sin embargo, a pesar de que se usan sistemáticamente en este contexto no se ha establecido la relación de estos *scores* con la mortalidad real del procedimiento de IPVA y su potencial utilidad en este contexto. En este subestudio se comparó la mortalidad observada con la esperada por los *scores* de mortalidad quirúrgica más utilizados: el europeo EuroSCORE (en su primera y segunda versión) y el estadounidense STS (*Society of Thoracic Surgeons*).

De un total de 79 pacientes sometidos al procedimiento, 9 pacientes fallecieron en el procedimiento o por complicaciones derivadas del mismo, durante el ingreso. La mortalidad observada peri-procedimiento por tanto fue del 11,4%. La mortalidad estimada por el EuroSCORE-1 fue del 16,9%, por el EuroSCORE-2 del 5,7%, y por el STS del 5,9%. De forma grosera en este estudio, el EuroSCORE-1 sobreestimó la mortalidad (de forma similar con los resultados quirúrgicos actuales, como se ha descrito previamente⁴⁰), y tanto el EuroSCORE-2 como el STS subestimaron el riesgo. Para hacer una estimación más precisa de la utilidad de estas escalas se realizó un análisis de su capacidad de calibración y discriminación de la mortalidad observada.

La calibración (validación del modelo logístico de forma global a partir de la diferencia entre los valores de mortalidad observados en la realidad y los esperados por el modelo en distintos grupos de riesgo) de todos los modelos fue buena, obteniendo un valor de *p* no significativo en el test de Hosmer-Lemeshow.

En cuanto a la discriminación (capacidad del modelo para distinguir de forma individual a los pacientes que morirán durante el ingreso de los que

sobrevivirán), la mejor discriminación de la mortalidad hospitalaria la proporcionaba el STS con un estadístico c de 0,81 (IC95% de 0,68 – 0,94), seguida por el EuroSCORE-2, estadístico c de 0,73 (IC95% de 0,51 – 0,94); y la peor fue la del EuroSCORE, estadístico c 0,65 (IC95% de 0,48 – 0,83). Tanto el EuroSCORE-2 como el STS tuvieron buena capacidad predictiva (se considera buena capacidad predictiva de forma general valores superiores a 0,70 – 0,75). En la Figura 24 se muestran las curvas ROC de los tres *scores*. El valor del estadístico c viene dado por el área bajo la curva.

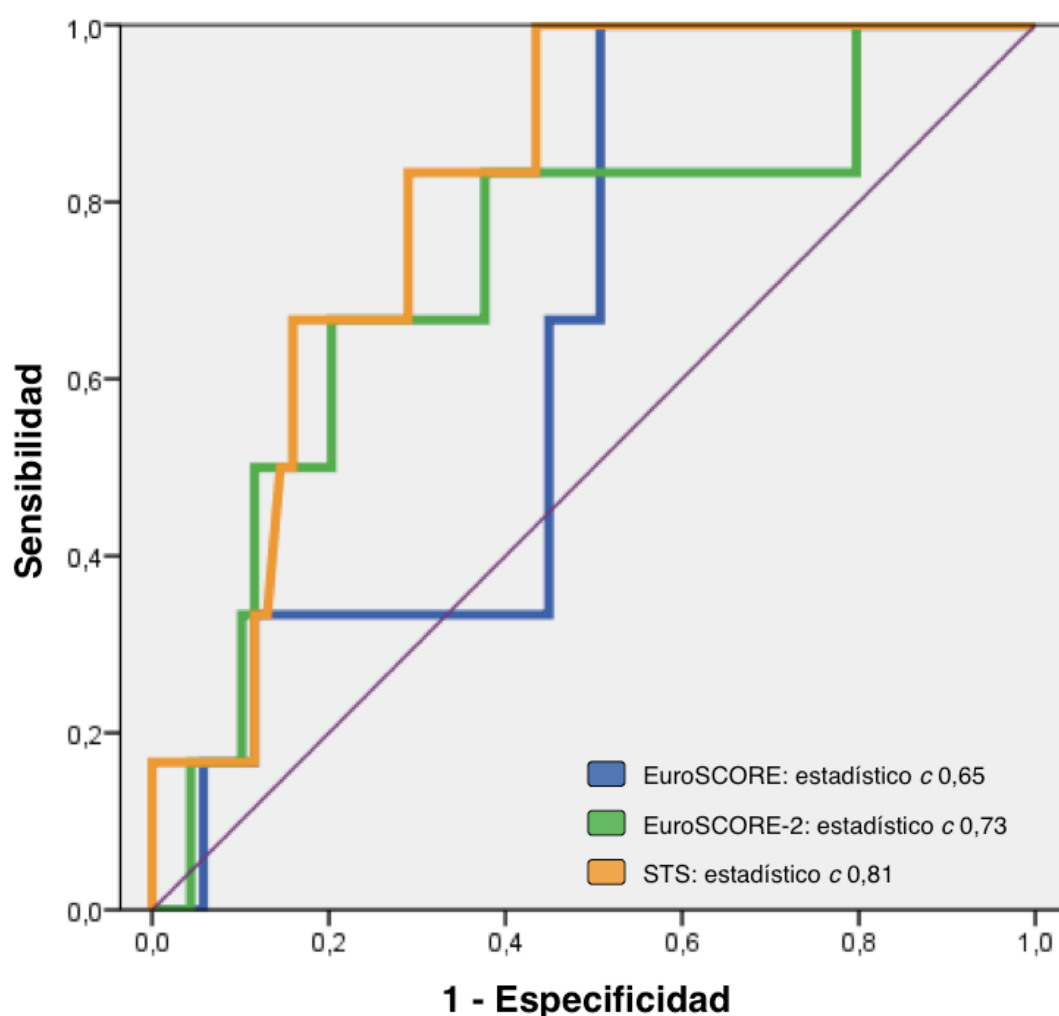


Figura 24. Curva ROC de discriminación de mortalidad hospitalaria por los diferentes *scores* de riesgo quirúrgico.

4.3.7. Comparación de accesos transfemoral y transapical.

El primer procedimiento transapical se realizó en febrero de 2011, aproximadamente dos años y medio después del primer procedimiento transfemoral. Desde ese momento se han realizado regularmente, pero en menor proporción que los transfemorales (15 transapicales frente a 37 transfemorales desde febrero de 2011 a Julio 2012, aproximadamente 1 de cada 3 procedimientos).

Se compararon las características basales, ecocardiográficas y resultados del procedimiento de los pacientes que recibieron el IPVA por vía transfemoral y transapical. En total se realizaron 15 procedimientos por vía transapical y 64 por vía transfemoral. En la Tabla 19 se pueden apreciar las características basales comparadas de los pacientes de cada grupo.

En general, y asumiendo que el bajo número de pacientes puede atenuar la significación estadística de las diferencias, las características basales eran globalmente similares. Únicamente se apreciaron diferencias significativas en los antecedentes de tabaquismo (más frecuente en el grupo transfemoral) y en los antecedentes de IAM previo y enfermedad vascular periférica (más frecuente en el acceso transapical).

El riesgo de mortalidad del procedimiento estimado por las escalas quirúrgicas habituales era similar en los pacientes con acceso transfemoral y transapical: EuroSCORE 17,22% frente a 15,74%, $p=0,57$; EuroSCORE-2 5,68% contra 5,63%, $p=0,96$; y STS 5,7% versus 6,65%, $p=0,259$; respectivamente. No hubo ningún paciente transapical que se hiciese bajo indicación *off label* frente a 7 pacientes *off label* que se realizaron por acceso transfemoral.

Tabla 19. Comparación de características basales entre pacientes realizados por acceso transfemoral y transapical. En negrita, las variables con diferencias estadísticamente significativas.

	Transfemoral	Transapical	<i>p</i>
Pacientes (n)	64	15	–
Edad (años)	82 (5,86)	83,73 (6,87)	0,322
Sexo masculino	45,3%	46,7%	0,924
Superficie corporal (m ²)	1,73 (1,8)	1,70 (0,21)	0,579
Diabetes mellitus	45,3%	26,7%	0,188
DM no insulino dependiente	62,1%	25%	0,16
DM insulino dependiente	37,9%	75%	0,16
Dislipemia	46,9%	53,3%	0,652
Tabaquismo			
Fumador o ex fumador	32,8%	6,7%	0,042
Fumador activo	3,1%	0%	0,125
Ex fumador	29,7%	6,7%	0,125
No fumador	67,2%	93,3%	0,125
EPOC	23,4%	26,7%	0,792
Hipertensión	76,6%	93,3%	0,146
Cardiopatía isquémica crónica	45,3%	40%	0,709
Revascularización previa			
No	59,3%	53,3%	0,769
ICP	31,3%	46,7%	0,243
CABG	7,8%	0%	0,149
CABG + ICP	1,6%	0%	0,626
IAM previo	6,3%	33,3%	0,003
Fibrilación auricular previa	43,8%	20%	0,09
Enfermedad vascular periférica	7,8%	33,3%	0,007
Ictus previo	14,1%	26,7%	0,236
Insuficiencia renal	21,9%	13,3%	0,459
Creatinina basal	1,21 (0,51)	1,47 (0,51)	0,076
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	51,28 (24,8)	40,9 (25,9)	0,152
Hemodiálisis	1,6%	0%	0,626
Portador de marcapasos	17,2%	6,7%	0,307
Neoplasia activa	4,7%	0%	0,393

Los valores son porcentajes (%) o medias y desviación estándar entre paréntesis.

Los resultados del procedimiento comparados por tipo de acceso se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Comparativa de complicaciones peri-procedimiento entre los grupos transfemoral y transapical. En negrita se muestran las variables con diferencias estadísticamente significativas.

	Transfemoral	Transapical	<i>p</i>
Pacientes (n)	64	15	–
Cualquier complicación	51,6%	40,0%	0,42
Muerte hospitalaria	9,4%	20,0%	0,244
Trasfusión	20,6%	26,7%	0,611
Cualquier sangrado	10,9%	13,3%	0,793
Fibrilación auricular de nueva aparición	4,7%	26,7%	0,008
Infección nosocomial	4,7%	20,0%	0,044
Taponamiento precisando drenaje	6,3%	6,7%	0,964
Intubación >24 horas	1,6%	26,7%	<0,001
Éxito de implante	93,8%	100%	0,32
Objetivo combinado éxito del dispositivo	84,4%	93%	0,367
Objetivo combinado seguridad precoz	73,4%	53%	0,128
Complicación vascular mayor	7,8%	0%	0,263
Complicación vascular menor	12,7%	0%	0,145
Implante de marcapasos definitivo	4,7%	0%	0,389
Complicaciones respiratorias	0%	20,0%	<0,001
Embolización protésica	3,2%	0%	0,484
Infarto agudo de miocardio	2%	6,7%	0,263
Cualquier ictus	3,2%	0%	0,484
Insuficiencia renal con hemodiálisis	0%	13,3%	0,003
Insuficiencia renal sin hemodiálisis	10,9%	40,0%	0,006
Cirugía cardíaca urgente	0%	6,7%	0,039
Endocarditis	0%	0%	–

Aunque en el porcentaje absoluto de complicaciones no existían diferencias (51,6% transfemoral frente a 40% transapical; $p=0,44$), la tasa de aparición de alguna complicación individual en el grupo transapical fue mayor comparado con el grupo transfemoral: mayor aparición de FA post-operato-

ria; mayor tasa de infecciones nosocomiales; mayor porcentaje de pacientes que precisaron intubación mayor de 24 horas tras el procedimiento; mayor tasa de insuficiencia renal (tanto con como sin necesidad de hemodiálisis); mayor número de complicaciones respiratorias y de necesidad de cirugía cardiaca urgente.

La variable combinada de seguridad precoz a 30 días también fue inferior en el grupo transapical, aunque sin alcanzar significación estadística (73,4% transfemoral frente a 53,3% transapical; $p=0,128$).

El grupo transfemoral tuvo mayor seguimiento que el grupo transapical: seguimiento máximo de 58,45 meses en grupo transfemoral versus 28,74 meses en grupo transapical; y seguimiento medio de 22,08 (DS 14,5) meses transfemoral frente a 16,06 (DS 9,4) meses en grupo transapical. Por tanto, los datos de supervivencia media y mediana no son comparables (mediana de supervivencia no alcanzada en grupo transapical, media de supervivencia de 36,28 meses en grupo transfemoral frente a 20,08 meses en grupo transapical), pero sí es aplicable el test de Log Rank, que no resulta significativo ($p=0,305$). En la Figura 25 se muestran las curvas de supervivencia libre de muerte por cualquier causa de Kaplan-Meier comparando ambos grupos.

A título descriptivo y sin comparaciones estadísticas la mortalidad a 30 días, 1 año y 2 años fue: mortalidad a 30 días 10,9% transfemoral frente a 13,3% transapical; mortalidad a 1 año 18,8% transfemoral versus 26,7% transapical; y mortalidad a 2 años 39% transfemoral contra 55,6% por vía transapical.

En la estancia no hubo diferencias significativas: estancia media 17,58 días en acceso transfemoral frente a 18,6 días en el grupo transapical ($p=0,86$); estancia post-procedimiento menor (11,39 días) en el grupo transfemoral comparado con el transapical (16,13 días), pero sin alcanzar significación estadística ($p=0,29$).

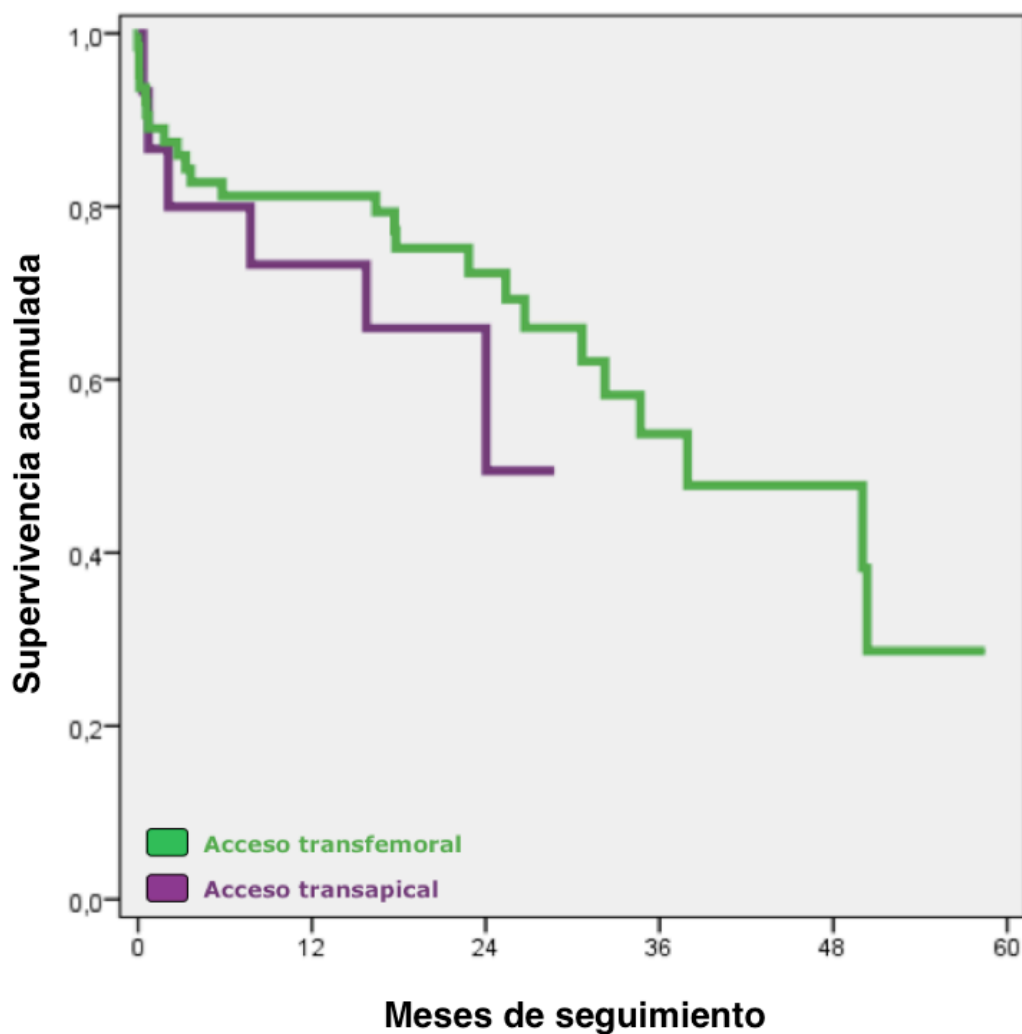


Figura 25. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de muerte por cualquier causa en los accesos transfemoral y transapical.

En cuanto a las variables ecocardiográficas, no se encontraron diferencias significativas, ni entre los parámetros de la lesión valvular basal, ni en las cuantificaciones posteriores al implante (Tabla 21). No se compararon las áreas protésicas porque las válvulas de 29 mm de diámetro (dos implantes) sólo se pueden implantar por vía transapical y esto podría introducir un sesgo hacia mayor área valvular en el acceso transapical.

Tabla 21. Comparación de variables ecocardiográficas medios entre los accesos transapical y transfemoral. No se compararon las áreas protésicas porque las válvulas de 29 mm de diámetro sólo se pueden implantar por vía transapical.

	Basal					Post-IPVA ^a				
	Transfemoral		Transapical		<i>p</i>	Transfemoral		Transapical		<i>p</i>
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
Diámetro anillo valvular (cm)	2,11	0,19	2,1	0,22	0,942	–	–	–	–	–
AVA (continuidad, cm ²)	0,69	0,19	0,66	0,17	0,599	–	–	–	–	–
AVA indexada (cm ² /m ²)	0,40	0,12	0,39	0,09	0,68	–	–	–	–	–
AVA (planimetría, cm ²)	0,64	0,18	0,65	0,14	0,935	–	–	–	–	–
Gradiente máximo (mmHg)	71,06	19,8	69,37	17,7	0,762	18,3	9,55	22,06	5,71	0,287
Gradiente medio (mmHg)	41,9	14,3	39,95	13,3	0,633	8,97	4,43	11,93	4,27	0,069
FEVI (%)	56,39	11,9	56,67	11,9	0,935	58,16	10,7	56,96	10,1	0,745
Masa (gramos)	273,99	71,8	265,56	74,8	0,783	–	–	–	–	–
Masa indexada (gramos/m ²)	158,83	40,1	148,11	37,7	0,532	–	–	–	–	–
PSP (mmHg)	47,32	13,4	47,44	14,3	0,979	39,22	5,73	37,5	10,61	0,735

a. Los ecocardiogramas post-procedimiento se realizaron en el periodo comprendido entre 24 horas después del procedimiento y el alta hospitalaria.

4.3.8. Pronóstico comparativo de los pacientes seleccionados y no seleccionados para IPVA.

Se realizó un subestudio con toda la cohorte de pacientes presentados y evaluados en el *Heart Team*, incluyendo tanto los pacientes tratados con IPVA como los que no fueron seleccionados para IPVA. De un total de 157 pacientes, 79 (50,3%) fueron sometidos al procedimiento, 70 (44,6%) fueron finalmente no seleccionados para IPVA por diferentes motivos, y 8 (5,1%) fallecieron durante la evaluación antes de tomar una decisión sobre su EA (pacientes excluidos). El grupo de estudio fue por tanto los 149 pacientes evaluados para IPVA, con estudio completo y con una decisión final del *Heart Team*.

En la Figura 26 se esquematiza el flujo de pacientes para este subestudio. Dado que el grupo de no seleccionados para IPVA es muy heterogéneo, se ha decidido agrupar en tres grupos predefinidos para el análisis de supervivencia, que se han comparado con el grupo de pacientes seleccionados para IPVA (grupo de referencia).

Los motivos de no selección para IPVA fueron: riesgo quirúrgico no tan elevado como para rechazar SVQ (grupo SVQ); ausencia de indicación de sustitución valvular en el momento de la evaluación (EA no severa o no sintomática, grupo de tratamiento diferido); o pacientes no candidatos a ninguna terapia invasiva (grupo de tratamiento médico). Este último grupo incluye pacientes con riesgo excesivo incluso para IPVA (por ejemplo FEVI inferior a 20%); enfermedad concomitante con limitación de la esperanza de vida a menos de 1 año; negativa del paciente a realizarse ninguna terapia invasiva; o anatomía no favorable (pacientes rechazados para transfemoral antes de empezar el programa de implante transapical o con criterios de exclusión para ambos accesos).

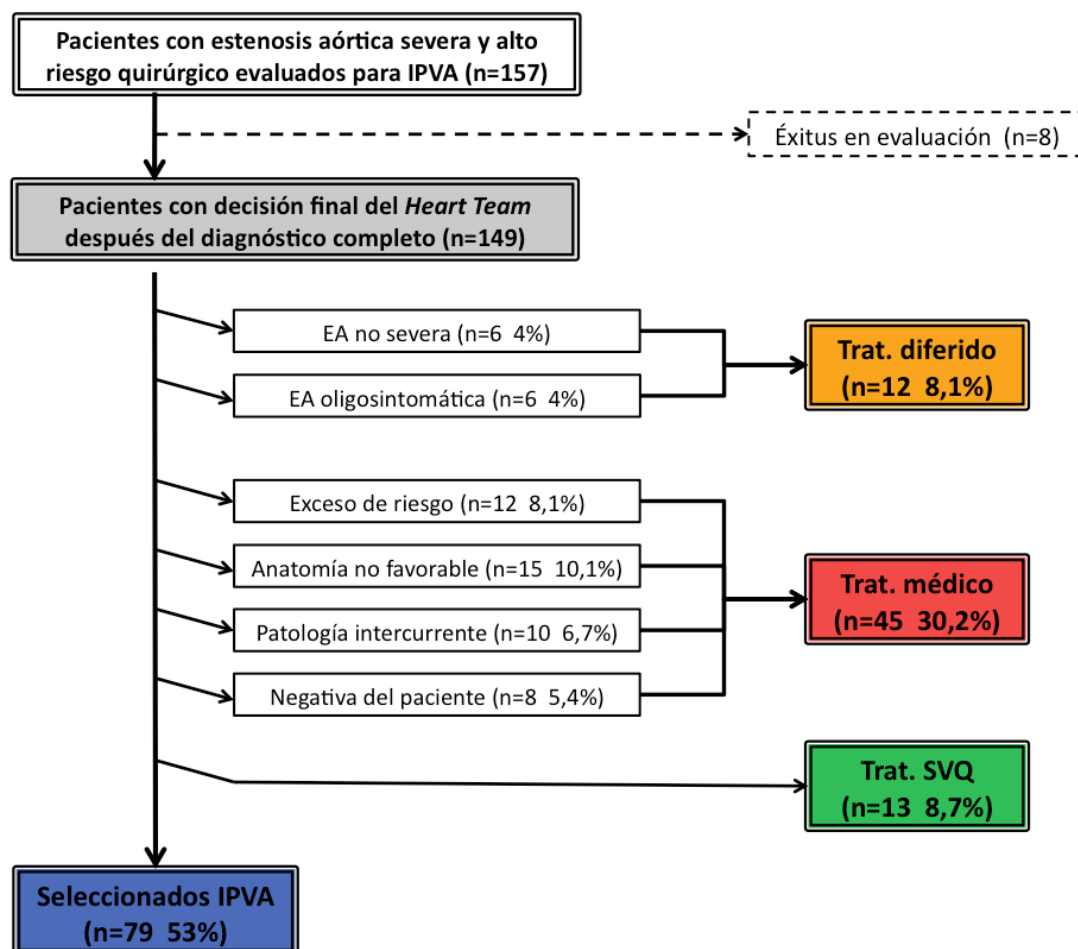


Figura 26. Flujo de pacientes seleccionados y no seleccionados para IPVA, con los tres grupos de comparación frente a IPVA. Trat, tratamiento.

El seguimiento de este subestudio es inferior al de la cohorte principal de este estudio y se cerró en Enero de 2013, 4 años y medio tras la evaluación del primer paciente, por lo que los resultados de supervivencia a largo plazo de la cohorte IPVA no son iguales que los de la cohorte principal expuestos en la sección 4.2.1. El seguimiento de este subestudio fue de 16,75 meses (DS 14,2). En los pacientes no seleccionados para IPVA se tomó como referencia temporal para el estudio de supervivencia el momento de decisión de la estrategia terapéutica por el *Heart Team*.

Las características basales comparadas de los cuatro grupos de pacientes se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Comparación de las características basales de los cuatro grupos de pacientes seleccionados para IPVA (A) y no seleccionados para IPVA (B, C, D). En negrita, los valores de *p* con significación estadística.

	IPVA (A)	SVQ (B)	Tratamiento Diferido (C)	Tratamiento Médico (D)	<i>p</i> (4 grupos) ^a	<i>p</i> (A vs. B) ^{a, b}	<i>p</i> (A vs. C) ^{a, b}	<i>p</i> (A vs. D) ^{a, b}
Edad (años)	82,3 (6,1)	81 (4,8)	83,7 (5,5)	85 (6,1)	0,059	1	1	0,054
Sexo masculino	45,6%	23,1%	54,5%	37,8%	0,339	0,384	1	1
Hipertensión	79,7%	92,3%	66,7%	64,4%	0,104	1	1	0,183
Diabetes mellitus	41,8%	23,1%	16,7%	28,9%	0,177	0,603	0,36	0,459
EPOC	24,1%	0%	41,7%	33,3%	0,058	0,189	0,867	0,795
Hemodiálisis	1,3%	0%	0%	5,3%	0,501	1	1	0,738
IAM previo	11,5%	7,7%	8,3%	11,1%	0,968	1	1	1
Ictus previo	16,5%	15,4%	16,7%	17,8%	0,997	1	1	1
Enfermedad vascular periférica	12,7%	7,7%	16,7%	11,1%	0,910	1	1	1
AVA basal (cm ²)	0,69 (0,19)	0,61 (0,17)	0,76 (1,9)	0,62 (0,2)	1,07	0,19	0,19	0,19
FEVI (%)	56,4 (11,8)	55,5 (12,1)	55,2 (15,7)	48,7 (16,9)	0,108	1	1	0,027
Gradiente medio (mmHg)	41,5 (14,1)	52 (10,7)	37,1 (18,9)	42 (20,3)	0,064	0,03	0,879	1
Gradiente pico (mmHg)	70,6 (19,5)	87,5 (18,3)	60,4 (30,1)	71,7 (30,9)	0,034	0,015	1	1
EuroSCORE	17,1 (8,9)	18 (12,2)	17,5 (9,8)	26,1 (15,6)	0,008	1	1	0,003
EuroSCORE-2	5,7 (3,8)	3,9 (1,6)	3,6 (1,8)	8,3 (6,4)	0,08	0,303	0,099	0,195
Creatinina basal (mg/dl)	1,25 (0,5)	1,16 (0,4)	1,12 (0,3)	1,59 (1,7)	0,272	1	1	0,276

Los valores son porcentajes (%) o medias y desviación estándar entre paréntesis. Vs, versus.

a. Comparación de variables categóricas mediante Chi cuadrado o test exacto de Fischer y de variables continuas mediante análisis de la varianza o test de Krustall Wallis.

b. Valor de *p* con ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples, en este caso 3 categorías respecto de una de referencia (IPVA).

Se encontró un mayor riesgo del grupo de tratamiento médico (menor FEVI y mayor EuroSCORE) respecto al grupo IPVA y también unos gradientes ecocardiográficos más elevados en el grupo SVQ respecto al grupo IPVA. En el resto de variables no se encontraron diferencias significativas, si bien al dividir la población en subgrupos pequeños de diferente estrategia de tratamiento, es más difícil obtener diferencias estadísticamente significativas.

El análisis comparado de la supervivencia se muestra en la Figura 27 y en la Tabla 23. Analizado en conjunto, la supervivencia fue diferente entre los 4 grupos (Log Rank $p < 0,001$).

En el análisis individual, comparando los grupos IPVA y SVQ (comparaciones múltiples, se aplica la corrección de Bonferroni), se observa que en el grupo SVQ sólo hubo una muerte, por lo que las curvas de Kaplan-Meier se separan ampliamente, si bien no existen diferencias estadísticamente significativas (p corregida por Bonferroni=0,102), probablemente por ser el grupo de SVQ muy pequeño (13 frente a 79 pacientes). Entre el grupo de tratamiento diferido y el de IPVA no se observan diferencias aparentes en las curvas, ni tampoco en la significación estadística (p corregida=1). Comparando el grupo de tratamiento médico con el de IPVA, se observa una diferencia estadísticamente significativa (p corregida $<0,001$), debido sobre todo a una gran mortalidad en los primeros 12 meses (superior al 50%) del grupo de tratamiento médico.

La mediana de supervivencia fue de 34,7 meses para el grupo IPVA; no estimable para el grupo SVQ (en el periodo de seguimiento sólo falleció un paciente de los 13 del grupo, la media de supervivencia fue de 51,26 meses); 47,4 meses para el grupo de tratamiento diferido; y de sólo 8,2 meses en el grupo de tratamiento médico.

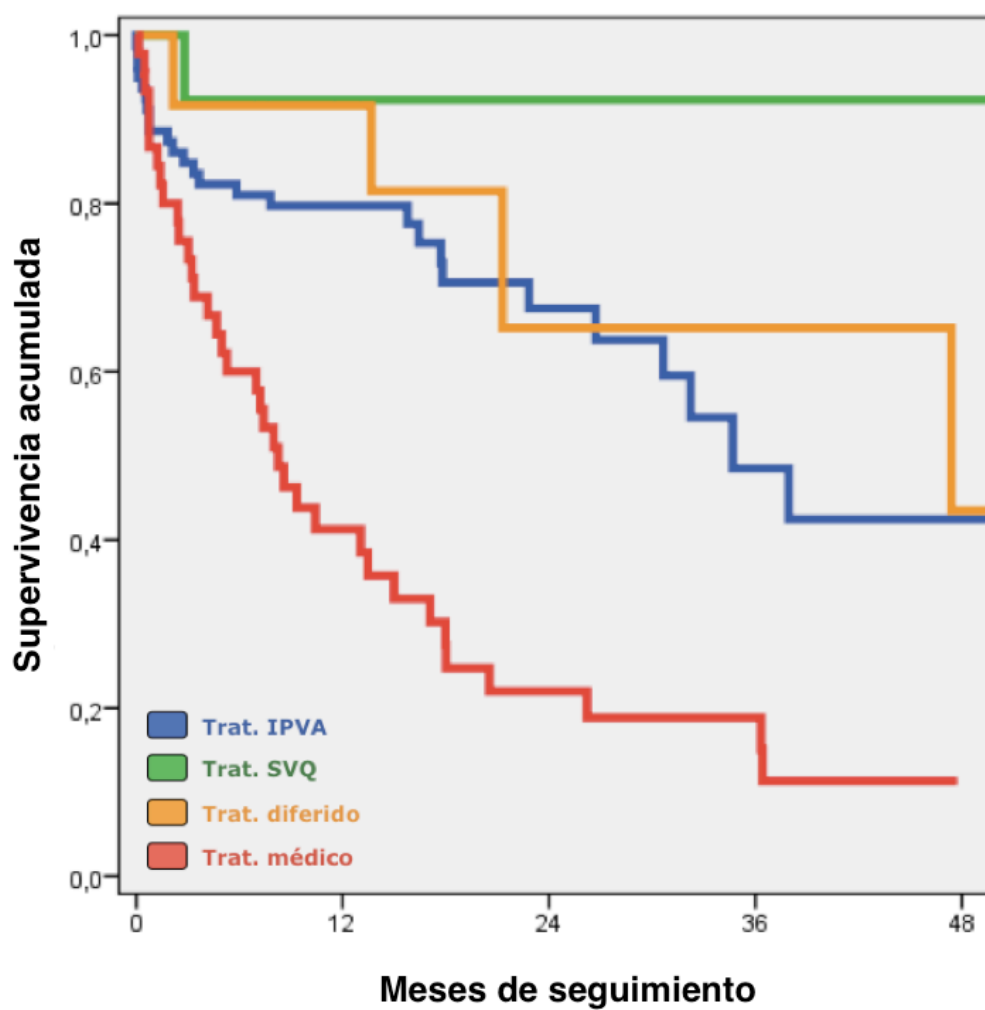


Figura 27. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes seleccionados para IPVA y no seleccionados para IPVA: grupo de tratamiento mediante SVQ, grupo de tratamiento diferido y grupo de tratamiento médico. Trat, tratamiento.

Tabla 23. Supervivencia mediana libre de muerte por cualquier causa y supervivencia en puntos de referencia temporales intermedios de los cuatro grupos de pacientes seleccionados para IPVA (A) y no seleccionados para IPVA (B, C, D).

	Trat. IPVA (A)	Trat. SVQ (B)	Trat. diferido (C)	Trat. médico (D)
Supervivencia mediana^a (meses)	34,69	–^b	37,6	14,6
Supervivencia a 12 meses	79,7%	92,3%	91,7%	41,2%
Supervivencia a 24 meses	67,5%	92,3%	65,2%	22%
Supervivencia a 36 meses	48,5%	92,3%	65,2%	18,9%
Supervivencia a 48 meses	42,4%	92,3%	43,5%	11,3%

a. Test de Log Rank para los 4 grupos $p < 0,001$; test Log Rank A vs. B $p = 0,102$; test Log Rank A vs. C $p = 1$; test Log Rank A vs. D $p < 0,001$ (corregidos por Bonferroni).

b. En el grupo de SVQ no se alcanzó la mediana de supervivencia, al sobrevivir más del 50% de la muestra al final del seguimiento. La media de supervivencia fue de 51,26 meses (IC95% 43,65 – 58,86).

5. DISCUSIÓN

En esta Tesis Doctoral se analizaron los resultados de la cohorte de 79 pacientes con EA severa sintomática y alto riesgo quirúrgico intervenidos mediante implante percutáneo de válvula aórtica en el Hospital Universitario La Paz entre 2008 y 2012. Como objetivo principal se describe el pronóstico a largo plazo con un seguimiento máximo de hasta 5 años. Además se estudia la morbilidad del procedimiento; se analizan las causas de muerte, los acontecimientos adversos y los factores relacionados con el pronóstico. Se estudia la evolución ecocardiográfica de la prótesis implantada; se comparan los resultados observados con la predicción de las escalas de riesgo; los resultados de los accesos transfemoral y transapical; y la evolución de los pacientes no seleccionados para esta técnica.

5.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO. RESULTADOS INMEDIATOS Y A MEDIO PLAZO DE LOS PROCEDIMIENTOS.

5.1.1. Diseño y selección de variables del estudio.

La metodología de tipo registro prospectivo de pacientes consecutivos es similar a la adoptada por la mayoría de centros que han iniciado un programa de IPVA y han publicado sus resultados. A partir del año 2010 se inició un registro nacional español en el que el Hospital La Paz ha contribuido incluyendo todos sus pacientes⁹² y que a su vez posteriormente fueron integrados en el registro multinacional europeo⁹³. La inclusión de pacientes consecutivos aproxima los resultados de este estudio a la práctica diaria. Adicionalmente se analiza el seguimiento de los pacientes no seleccionados para IPVA que ha sido escasamente estudiado. Es de destacar que se ha obtenido en el total de la muestra un 100% de seguimiento.

Las variables se seleccionaron y definieron inicialmente por consenso en la sección de hemodinámica del Hospital La Paz, intentando que fuesen útiles tanto para el algoritmo diagnóstico y de decisión terapéutica como para el uso de investigación en los inicios del desarrollo de esta nueva técnica. Cuando se inició el estudio no existía ningún documento de consenso sobre la técnica, sin embargo en la actualidad la mayoría de la literatura y los grandes registros utilizan las definiciones VARC, publicadas inicialmente en 2011.

El documento de consenso VARC fue revisado posteriormente, y si bien los cambios adicionales introducidos en la segunda edición VARC apenas han llegado aún a la literatura científica, es de esperar que sean los utilizados en los estudios actuales y futuros. El documento VARC-2 ha cambiado las definiciones de algunas variables individuales (como la insuficiencia renal post-procedimiento), y de varios objetivos combinados, lo que pueden llevar a cierta confusión en la comparación de los datos entre diferentes estudios. De cara a este estudio se decidió adaptar las variables iniciales a las definiciones de consenso sobre IPVA más actualizadas (VARC-2), realizándose la transformación por los mismos investigadores, sin participación o validación externa^{42,89}. La gran mayoría de variables eran similares o fácilmente adaptables a las nuevas definiciones. Todos los datos han sido auto-reportados por los mismos investigadores, sin adjudicación ciega o independiente, pero ésta es también la metodología de la mayoría de series y registros publicados.

El proceso de selección de pacientes y el estudio pre-procedimiento es similar al de la mayoría de publicaciones. En cuanto al protocolo de seguimiento, la población de este estudio incluía un significativo número de pacientes referidos de otros centros, por lo que se diseñó un protocolo de manejo de pacientes post-IPVA en el que se priorizó mantener el seguimiento por sus médicos o centros de referencia sobre centralizar el seguimiento en el Hospital La Paz. En el seguimiento a largo plazo tanto clínico como ecocardiográfico hay dos grandes tendencias: los trabajos de grupos canadienses por ejemplo, tienen en su mayoría un seguimiento centralizado en los hospitales de referencia realizando los ecocardiogramas de forma seriada y analizados por un laboratorio central⁹⁴. En este trabajo, en línea con otras

series europeas⁹⁵, se dejó el seguimiento clínico y ecocardiográfico a criterio del cardiólogo de referencia a partir del alta hospitalaria, recomendando (pero de forma no obligada) realizar ecocardiogramas a los 6 meses y después anualmente, y centralizando únicamente el seguimiento clínico telefónico. Se eligió esta metodología para intentar asemejarse a la práctica clínica habitual en el hospital donde se realizó el estudio, con un manejo no muy diferente del de un paciente intervenido de SVQ. Estos pacientes de manera rutinaria se remiten a sus centros de referencia para seguimiento, una vez dado de alta y en ausencia de complicaciones inmediatas de la intervención.

5.1.2. Población del estudio, volumen del centro y procedimientos *off label*.

La población incluida en el estudio era de edad avanzada (media 82,3 años) con significativas comorbilidades: 41,8% diabéticos; 44,3% cardiopatía isquémica; 39,2% antecedentes de fibrilación auricular; 24% EPOC; 16,5% ictus previo; y un aclaramiento de creatinina medio de 49 ml/min. El EuroSCORE medio era elevado: 16,9%. En general la tasa de comorbilidades y el EuroSCORE eran ligeramente inferiores a otras series publicadas, si bien es acorde a la tendencia nacional (España el país con menor EuroSCORE medio en el mayor registro europeo contemporáneo⁹³). La mayor diferencia con la mayor parte de las series europeas y americanas de una variable individual, es la menor prevalencia de CABG previa en la serie de La Paz⁸⁶. Comparado con otras series españolas, las características basales de este estudio son muy similares a las publicadas^{92,96}. Comparado con el ensayo clínico aleatorizado PARTNER A, los pacientes de este estudio tenían menor EuroSCORE (PARTNER A 29%), menor prevalencia de cardiopatía isquémica y revascularización (especialmente CABG), menor enfermedad vascular periférica y EPOC⁶².

En el Hospital Universitario La Paz durante los 4 años de inclusión de pacientes se han realizado un número medio de 19,75 procedimientos anuales, siendo en España el número medio de procedimientos anuales por centro de 15,5 en 2011 y 2012, según el Registro de Actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología⁹⁷. Por tanto en el periodo del estudio se sitúa ligeramente por encima de la media en cuanto al volumen de procedimientos anuales, y además es uno de los que cuenta con más larga experiencia en el tiempo, siendo uno de los pioneros en España, al iniciar el programa de IPVA en 2008 (los primeros procedimientos en España se realizaron en 2007).

En esta serie, 7 casos (8,9% del total de los procedimientos) fueron considerados *off label* (dos casos en pacientes portadores de prótesis mitral, dos casos en pacientes con anillo aórtico menor de 18 mm, dos casos de *valve in valve*, y un caso sobre válvula bicúspide). Uno de los casos fue en nuestro conocimiento el primer procedimiento de IPVA transfemoral en paciente portador de prótesis biológica mitral⁹⁸. No hay datos precisos sobre el número de procedimientos *off label* que se realizan en nuestro país. A nivel internacional, es difícil comparar el porcentaje de procedimientos *off label* con otros estudios, dado que la definición no está bien establecida y que se reportan habitualmente en forma de *case reports* o series cortas de casos. En un registro holandés monocéntrico con la válvula CoreValve en 2010 se encontró hasta un 67% de procedimientos con algún criterio *off label*, si bien con una definición considerablemente laxa de estos criterios⁹⁹. En una serie monocéntrica israelí de 186 procedimientos, con una definición similar a la utilizada en este estudio, describen un porcentaje de 5,9% procedimientos *off label*¹⁰⁰.

5.1.3. Resultados inmediatos y a medio plazo de los procedimientos de IPVA.

El éxito inmediato del procedimiento (dispositivo implantado en la posición deseada sin muerte del paciente) se consiguió en 75 de 79 pacientes (94,9%). Como se muestra en la Tabla 24, las series publicadas difieren en porcentajes entre el 90 y el 98%. Encuadrando la serie de La Paz en otras series de válvula Edwards-SAPIEN de nuestro país (segundo grupo en la tabla), se puede apreciar que este estudio muestra una tasa de éxito ligeramente superior a las series más antiguas publicadas (90 – 92,3%) y similar a las más actuales como el registro nacional (94%).

La mortalidad a 30 días de este estudio fue del 11,4%, ligeramente superior a la mayoría de las series publicadas que tienen mortalidades menores que 10%, excepto en el registro alemán GARY¹⁰¹ y la serie de Hernández Antolín et al.⁸⁰ (Tabla 24).

En el primer año post-procedimiento las mortalidades publicadas varían más ampliamente, entre el 14,2% y el 30,7%, como se muestra en la Tabla 24. La mortalidad a 1 año del 20,3% de este estudio es superior a la de los grupos de Tamburino y Avanzas, inferior al el resto de series, y muy inferior a la del estudio PARTNER B que por otro lado era una población de riesgo mucho mayor que la de este trabajo^{78,81,83}.

Tabla 24. Resultados a medio plazo de la serie de este estudio, otras series nacionales, grandes registros internacionales y estudios aleatorizados publicados hasta la fecha.

Serie	n	Válvula	Años	Acceso	Éxito del implante	Mortalidad a 30 días	Mortalidad a 1 año
Hospital la Paz ^a	79	ES	2008 - 2012	64 TF / 15 TA	94,9%	11,4%	20,3%
Avanzas et al. ⁷⁸	108	CV	2007 - 2009	103 TF / 5 TS	98,1%	7,4%	17,7%
Hernández Antolín et al. ⁸⁰	76	50 ES / 26 CV	2007 - 2010	TF	90%	14,5%	20 - 24% ^b
Registro Edwards España ⁷⁹	212	ES	2010 ^c	TF	90%	–	–
Registro español ⁹²	1416	806 ES / 610 CV	2010 - 2011	1114 TF / 302 TA	94%	9%	16 - 19% ^d
Registro SOURCE ^{88,102}	1038	ES	2007 - 2008	463 TF / 575 TA	93,8%	8,5%	23,9%
Registro UK TAVI ⁸⁷	870	217 ES / 452 CV	2007 - 2009	599 TF / 271 no TF	97,2%	7,1%	21,4%
Registro FRANCE 2 ⁸⁶	3195	2107 ES / 1043 CV	2010 - 2011	2361 TF / 834 no TF	96,9%	9,7%	24%
Registro GARY ¹⁰¹	697	109 ES / 588 CV	2009	666 TF / 33 no TF	98,4%	12,4%	–
Tamburino et al. ⁸¹	663	CV	2007 - 2009	599 TF / 64 TS	98%	5,4%	15%
Registro europeo TCVT ^{93 e}	4571	2604 ES / 1967 CV	2011 - 2012	3392 TF / 1179 no TF	96,5%	–	–
PARTNER A (brazo IPVA) ⁶²	348	ES	2007 - 2009	244 TF / 104 TA	–	5,2% ^f	24,2% ^g
PARTNER B (brazo IPVA) ⁸³	179	ES	2007 - 2009	TF	–	6,4% ^f	30,7% ^g
COREVALVE (brazo IPVA) ⁸⁵	390	CV	2011 - 2012	323 TF / 67 no TF	99,7%	3,3 ^f	14,2% ^f

ES, Edwards-SAPIEN. CV, CoreValve. TF, transfemoral. TA, transapical. TS, Transubclavia.

a) Los pacientes de este estudio están incluidos todos dentro del registro español de IPVA y el internacional TCVT. b) La mortalidad descrita en el artículo se da por separado en los pacientes CV (80%) y en los ES (76%). c) Se refiere al año de publicación, no especifican el de los implantes. d) La mortalidad descrita en el artículo se da por separado en los pacientes CV (16%) y en los ES (19%). e) El registro europeo incluye pacientes de la mayor parte de series europeas, pero se incluye por ser el registro con el número más elevado de pacientes y con datos más recientes. La mortalidad intrahospitalaria fue de 7,6% pero no hay datos a 30 días. f) Se refiere a los datos analizados según el tratamiento recibido (*as-treated analysis*). g) Se refiere a los datos analizados por intención de tratar.

No se han encontrado en este estudio cambios significativos en el éxito del procedimiento, ni en la mortalidad a 30 días, ni en variables combinadas VARC al comparar los procedimientos iniciales de la curva de aprendizaje con los últimos, si bien esta serie es probablemente demasiado pequeña para apreciar tendencias de este tipo. Algunos autores han presentado datos sugiriendo una reducción de mortalidad o complicaciones con el incremento de experiencia¹⁰³⁻¹⁰⁵; mientras que otras publicaciones no encuentran diferencias en la curva de aprendizaje, especialmente en el seguimiento a largo plazo^{94,106}. Tampoco se han hallado diferencias entre el modelo Edwards SAPIEN THV (con catéter de liberación Retroflex) inicial y el más reciente Edwards SAPIEN XT (con catéter Novaflex) en el que se redujo también el calibre de los catéteres de liberación (utilizado desde 2010). En cuanto al modelo de válvula, aunque no hay trabajos específicos comparando ambas válvulas, no se han publicado nunca diferencias entre ellas en la literatura, al menos en cuanto a durabilidad. El grupo de Rodés-Cabau et al. encontró similar mortalidad en 4 años de seguimiento entre la Cribier Edwards (versión preliminar no utilizada en este estudio) y la Edwards SAPIEN⁹⁴. En cuanto a la reducción de calibre de los introductores, es probable que el protocolo de acceso quirúrgico en lugar de percutáneo haya amortiguado las complicaciones vasculares y su mortalidad asociada; problemas que otros grupos han visto reducidos con las mejoras de los catéteres de liberación¹⁰⁷.

En cuanto al objetivo combinado VARC-2 de éxito del dispositivo, en la serie de La Paz no fue alcanzado por 7 de 79 pacientes (8,9%), de los cuales 4 fueron fallo de implante primario y 3 implantes exitosos con gradientes medios entre 20 y 25 mmHg. Estos datos se comparan favorablemente con la serie de Gurvitch¹⁰⁸ de 310 pacientes con Edwards y datos VARC-1 que tiene una tasa de fallo del dispositivo del 20%, de los cuales la mitad fueron casos de gradientes medios ≥ 20 mmHg o AVA $\leq 1,2$ cm². Otra serie mixta (Core-Valve y Edwards-SAPIEN) alemana¹⁰⁹ con 326 pacientes publica una tasa del 12,9% para la válvula Edwards-SAPIEN.

El reciente estudio CHOICE aleatorizó a 241 pacientes candidatos a IPVA al implante de una válvula CoreValve o una Edwards-SAPIEN, con el objetivo primario de éxito del dispositivo (VARC-1)¹¹⁰. El objetivo se alcanzó en el 95,9% de las Edwards-SAPIEN y en el 77,5% de las CoreValve (riesgo relativo 1,24 (IC95% 1,12 a 1,37; $p < 0,001$). Las diferencias principales fueron sobre todo en la insuficiencia aórtica moderada o severa evaluada por angiografía (4,1% en Edwards-SAPIEN frente a 18,3% en CoreValve) y en menor medida a la necesidad de implante de más de una válvula (0,8% en Edwards-SAPIEN versus a 5,8% en CoreValve). La mortalidad por cualquier causa a 30 días fue similar (4,1% en Edwards-SAPIEN frente a 5,1% en CoreValve, $p = 0,77$). Los resultados a medio y largo plazo son muy esperados, en especial si estos peores resultados inmediatos se asocian a mayor mortalidad o eventos adversos en el seguimiento. En el estudio aleatorizado de CoreValve frente a SVQ casi tres cuartas partes de los pacientes con insuficiencia aórtica moderada o severa (medida por ecocardiografía) al alta tenían reducción a grado leve o inexistente al año, proceso que se atribuye a la endotelización de la válvula y la expansión de la misma en el tiempo⁸⁵.

El objetivo combinado de éxito del dispositivo ha sido en general escasamente publicado en la literatura, probablemente por que no es fácil cumplir todos los requisitos hemodinámicos de éxito que incluye y parece dar una visión más pesimista de la técnica. Por otro lado, no todas las publicaciones utilizan aún definiciones VARC y además tampoco se ha validado aún como un marcador de mal pronóstico.

El objetivo combinado VARC-2 de seguridad precoz modificado a 30 días en este estudio no fue alcanzado por 24 (30,4%) pacientes. De los eventos incluidos en esta variable combinada, sólo 9 fueron muertes (11,4% del total de pacientes), de forma consistente con en el resto de trabajos, siendo el resto acontecimientos adversos precoces atribuibles al procedimiento. El hecho de que casi la mitad de los pacientes en la mayoría de series (en esta serie dos tercios) que tuvieron un acontecimiento adverso mayor (y potencialmente mortal) sobrevivieran al menos los 30 primeros días, hace

énfasis en el abordaje multidisciplinar imprescindible para estos pacientes, no sólo en la evaluación previa, sino también en el postoperatorio. De los 15 pacientes con acontecimientos adversos precoces incluidos en la variable combinada, la mitad (8 pacientes) fueron casos de insuficiencia renal post-procedimiento, con la limitación de que la definición de insuficiencia renal de este estudio es más laxa que la recomendada en el documento VARC-2 (ver definición completa en Anexo 1 y comentario en limitaciones). Comparando los datos de este estudio con otras series vemos que no hay publicaciones con esta variable según las definiciones VARC-2. Con las definiciones VARC-1 (menos estrictas en general, ver Anexo 1) sí hay datos publicados: en la serie de Gurvitch¹⁰⁸, el objetivo combinado de seguridad a 30 días fue alcanzado por un 18,4% de los 310 pacientes; en el registro nacional español⁹² fue un 14%; y en el registro de Petronio et al. por vía subclavia con válvula CoreValve¹¹¹, describen un 19,9%. En la serie de D'Onofrio et al. describen un 21,7%, de los que aproximadamente la mitad fueron muertes y la mitad acontecimientos adversos precoces¹⁰⁶.

5.2. OBJETIVO PRINCIPAL.

5.2.1. Supervivencia a largo plazo de los pacientes intervenidos mediante implante percutáneo de válvula aórtica.

Con una media de seguimiento de 20,93 meses (1,74 años), la mediana de supervivencia fue de 37,94 meses (3,16 años, IC95% de 21,46 a 54,4 meses); y las supervivencias anuales del 79,7%, 71,1%, 51,3%, 45,6% y 27,4% a 1, 2, 3, 4, y 5 años respectivamente.

Existen pocas series publicadas con seguimiento de hasta 5 años, y ninguna con seguimiento superior. La serie monocéntrica de Toggweiler et al.¹¹² es la más interesante hasta la fecha, dado que publican 5 años completos de seguimiento en 88 pacientes seleccionados (excluyeron los pacientes que no llegaron vivos a 30 días post-IPVA). Su mediana de supervivencia es de 3,4 años, muy similar a la de este estudio de 3,16 años pero en una población seleccionada. Su mortalidad a 1 – 5 años es de 83%, 74%, 53%, 42% y 35%. Si bien la serie de La Paz no tiene seguimiento completo a 5 años y los pacientes en riesgo disminuyen con el tiempo en mayor medida, la mortalidad a 1 – 5 años seleccionando los pacientes vivos al alta (n=70) fue también comparable: 90%, 80,2%, 57,9%, 51,5%, 30,9%. La serie es más precoz en el tiempo (2005 – 2007) que la de La Paz y se utilizaron las primeras generaciones de válvula percutánea disponibles utilizando una técnica que era pionera en ese momento, lo que puede explicar su relativamente alta tasa de fallo de implante y mortalidad a 30 días (23 de 111 pacientes); motivo por el cual probablemente se excluyeron estos pacientes.

Otras dos series publican los resultados con seguimiento mayor de 3 años. Doss et al.¹¹³ publicaron su experiencia con los primeros 100 pacientes vía transapical, sin criterios de exclusión, con un elevadísimo riesgo quirúrgico (EuroSCORE medio 36%), y unos resultados espectaculares de 8% de mortalidad a 30 días y 13% de mortalidad acumulada a 5 años con segui-

miento medio de 3,8 años. Las supervivencias anuales fueron de 92%, 90% y 87% a 1, 3 y 5 años respectivamente. Sus resultados de mortalidad para una población de 85 años de media y muy alto riesgo quirúrgico son comparables a los de la población general, son los mejores publicados hasta la fecha por ningún grupo y resultan insólitos en la literatura. En un trabajo muy exhaustivo, Rodés-Cabau et al.⁹⁴ publicaron los resultados a largo plazo (hasta 4 años) de un estudio multicéntrico canadiense con 339 pacientes consecutivos (y que incluye muy probablemente los pacientes de la serie de Toggweiler et al.), que recibieron una válvula transcáteter (diferentes generaciones de Edwards-SAPIEN) entre 2005 y 2009, con un seguimiento medio de 3,5 años. La mortalidad a 30 días fue de 10,6%. La supervivencia a 1, 2 3, y 4 años fue del 76%, 67%, 51% y 43% respectivamente, muy similar a los resultados de la serie de La Paz.

Otros autores han publicado resultados con seguimiento hasta 3 años y que muestran resultados no muy dispares a la serie de La Paz, excepto los estudios PARTNER que describen mortalidades más elevadas, pero sobre una población de mayor riesgo, especialmente en el PARTNER B. En la Tabla 25 se resumen los estudios a largo plazo más relevantes publicados.

Uno de los argumentos en contra de esta técnica es que además de cara y con riesgos no desdeñables, se utiliza sobre pacientes muy ancianos que habitualmente han superado su esperanza media de vida, por lo que el beneficio en términos de expectativa de vida es limitado. Los resultados de este estudio, coherentes con otras series publicadas, muestran que aunque existe un riesgo en torno al 5 – 10% de fallecer por complicaciones periprocedimiento, en los pacientes que son dados de alta tras un IPVA la mitad de los pacientes alcanzan superan los 4 años de supervivencia (mediana de supervivencia 50,04 meses, es decir 4,17 años). Nuevos dispositivos, algunos de ellos de reciente comercialización, y las evoluciones técnicas de los ya conocidos contribuirán probablemente a mejorar estas cifras en el futuro.

Tabla 25. Muestra los datos de mortalidad a largo plazo en este estudio y estudios internacionales y los dos ensayos clínicos publicados hasta la fecha con el máximo seguimiento disponible.

Serie	n	Válvula	Años	Acceso	Mort. a 1 año	Mort. a 2 años	Mort. a 3 años	Mort. a 4 años	Mort. a 5 años
Hospital la Paz	79	ES	2008 - 2012	64 TF / 15 TA	20,3%	28,9%	48,7%	54,4%	72,6% ^a
Ussia et al. ⁹⁵	181	CV	2007 - 2008	172 TF / 9 TS	23,6%	30,3%	34,8%	–	–
D’Onofrio et al. ¹⁰⁶	774	ES	2008 - 2012	TA	18,3%	23,9%	32,4%	–	–
Registro UK TAVI ⁸⁷	870	217 ES / 452 CV	2007 - 2009	599 TF / 271 no TF	21,4%	26,3%	–	–	–
Rodés-Cabau et al. ⁹⁴	339	ES	2005 - 2009	163 TF / 176 TA	24%	33%	49%	57%	–
Toggweiler et al. ^{112 b}	88	ES	2005 - 2007	64 TF / 24 TA	17%	26%	47%	58%	65%
Doss et al. ¹¹³	100	ES	2005 - 2008	TA	8%	–	10%	–	13,0%
Buellesfeld et al. ¹¹⁴	126	CV	2006 - 2008	124 TF / 2 TS	–	38,1%	–	–	–
Petronio et al. ¹¹¹	141	CV	2007 - 2011	TS	–	26%	–	–	–
PARTNER A (brazo IPVA) ⁸²	348	ES	2007 - 2009	244 TF / 104 TA	24,2% ^c	33,9% ^c	–	–	–
PARTNER B (brazo IPVA) ^{84, 115}	179	ES	2007 - 2009	TF	30,7% ^c	43,3% ^c	54,1% ^c	–	–

Mort, mortalidad.

a. Ningún paciente completó los 5 años de seguimiento, el máximo seguimiento de este estudio fue de 58,45 meses.

b. Los pacientes de esta serie monocéntrica están muy probablemente incluidos en la serie de Rodés-Cabau et al., pero se reflejan por ser el único estudio con datos completos a 5 años.

c. Datos del análisis por intención de tratar; los pacientes que hicieron *crossover* se censuraron en el momento del *crossover*.

5.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

5.3.1. Mortalidad y morbilidad del procedimiento durante el ingreso hospitalario.

La mortalidad asociada al procedimiento se ha discutido previamente en la sección 5.1.3. En cuanto a las causas específicas que se mostraron previamente en la Tabla 10 (sección 4.3.1.), en esta serie hubo 4 muertes peri-procedimiento inmediato (en las primeras 72 horas post-procedimiento), dos casos por taponamiento cardiaco, uno por embolización de prótesis a ventrículo y otro por oclusión coronaria, IAM anterior y shock. En un artículo de nuestro grupo se analizaron las causas de muerte peri-procedimiento de 12 estudios y 1223 pacientes publicados hasta 2011 y también se describe que la causa de muerte más frecuente en el post-procedimiento inmediato fue el taponamiento cardiaco (39% de las muertes), seguido de la insuficiencia cardiaca refractaria o shock cardiogénico (21% de las muertes)¹¹⁶.

En cuanto a la morbilidad, de los 79 pacientes que recibieron IPVA en el Hospital La Paz, 39 (49,4%) tuvieron alguna complicación intrahospitalaria, con una media de dos complicaciones por paciente. Las complicaciones más frecuentes en esta serie fueron la necesidad de transfusión (no necesariamente asociada a sangrado, 21%) y la insuficiencia renal sin hemodiálisis (15,2%). El resto de complicaciones se describieron previamente en la Tabla 11 (sección 4.3.1).

La tasa de complicaciones intrahospitalaria resulta prácticamente imposible de comparar por las grandes diferencias entre el tipo y la definición de complicaciones entre diferentes estudios. La variable combinada VARC de seguridad precoz a 30 días ofrece algo de concordancia pero no refleja únicamente datos post-procedimiento y ha cambiado entre los dos documentos VARC existentes como ha sido discutido previamente. En el gran registro europeo TCVT⁹³ se describe como complicación más frecuente la estancia

superior a 10 días (26,9% de la muestra) que en esta serie no se ha analizado como tal ya que es un punto de corte arbitrario y tampoco se ha analizado en otros estudios. En segundo lugar se sitúa la necesidad de transfusión (16,8%) y en tercer lugar el implante de marcapasos (13,2%), este último sesgado a la alta por el uso de válvulas CoreValve que tienen una tasa de implante de marcapasos unas 3 veces más alta que las Edwards SAPIEN. No refleja la insuficiencia renal excepto la que precisa hemodiálisis. En el registro nacional español⁹² las complicaciones más frecuentes fueron el implante de marcapasos (10%, también usando ambas válvulas) y las complicaciones vasculares (9% en total, 6% menores y 3% mayores). No aportan datos sobre transfusiones y sólo contempla la insuficiencia renal severa (grado 3 de la escala RIFLE). En la serie de Gurvitch et al.¹⁰⁸ con datos intrahospitalarios VARC-1, la tasa de cualquier sangrado fue del 26,8% (en La Paz 11,4%), sin datos exactos de la de transfusiones; por otra parte, la tasa de complicaciones vasculares fue del 17,4% y la de insuficiencia renal en cualquier grado del 6,5%.

El sangrado y la necesidad de transfusión, asociados o no al acceso vascular son complicaciones frecuentes en los pacientes que reciben IPVA, por lo que el riesgo hemorrágico se debería tener en cuenta en la selección de pacientes para esta técnica. Sin embargo, en los estudios comparativos con cirugía como el reciente ensayo clínico aleatorizado con CoreValve, los sangrados son menos frecuentes en los pacientes de IPVA cuando se comparan con la SVQ⁸⁵. Adicionalmente, los sangrados a medio y largo plazo relacionados con la antiagregación, o con la anticoagulación por nueva aparición de fibrilación auricular post-procedimiento, están escasamente estudiados y deberían ser analizados en el futuro.

En resumen, los resultados de complicaciones hospitalarias son difíciles de comparar pero de forma similar a este estudio las complicaciones post-IPVA más frecuentemente publicadas son los sangrados y/o necesidad de transfusión, las complicaciones vasculares y el implante de marcapasos definitivo sobre todo en las series en que se utiliza la válvula CoreValve.

5.3.2. Causas de mortalidad durante el seguimiento.

En la Figura 16 (sección 4.2.1) y Tabla 12 (sección 4.3.2) se mostraron la secuencia temporal y las causas de las muertes acaecidas en la cohorte de pacientes intervenidos de IPVA en este estudio. Un total de 30 de los 79 pacientes (38%) fallecieron durante un seguimiento medio de 20,93 meses, siendo la mitad de las muertes originadas por causas cardiovasculares. Comparando estos resultados con las series publicadas se puede apreciar que apenas se han publicado datos con las clasificación VARC de causa cardiovascular, y en general aportan cifras de causas exclusivamente cardiacas. La clasificación VARC penaliza en cierta medida la causa cardiovascular al añadir a las causas cardiacas las de causa desconocida y las de causa vascular (embolia pulmonar, ictus, etc.).

En la serie de Rodés-Cabau et al.⁹⁴ describen, con definiciones no VARC, sólo las causas de muerte de los pacientes vivos más allá de los 30 primeros días. Estos investigadores describen una mortalidad cardiaca del 23%, a la que si se suma la causa desconocida (17,8%) e ictus (5,9%) se obtiene un total de 46,7% de causas cardiovasculares. De éstas la causa más frecuente (de igual manera que en la serie de La Paz) fue fundamentalmente la insuficiencia cardiaca, sin embargo la causa no cardiovascular más frecuente fue la respiratoria (45,6%) a diferencia de la serie de La Paz en que fue la causa infecciosa. En la serie de Doss et al.¹¹³ con una mortalidad después de los primeros 30 días mucho menor que cualquier otra serie (5 de 100 pacientes), 2 pacientes fallecieron por causas cardiovasculares (insuficiencia cardiaca) y 3 por causas no cardiovasculares (uno de ellos de fallo respiratorio). El trabajo de Toggweiler et al.¹¹² no aporta causas de mortalidad. Entre otras series con menor seguimiento (3 años) se puede encontrar la de Ussia et al.⁹⁵ que describe causas cardiovasculares con definición VARC en el 37,1% de las muertes, siendo la insuficiencia cardiaca la primera causa cardiovascular (17,7%) seguida de la neurológica incluyendo el ictus (16,1%); mientras que en las causas no cardiovasculares la más frecuente fue la respiratoria (20,9%, incluyendo las infecciones de origen respiratorio). En la se-

rie de D'Onofrio et al.¹⁰⁶ también a 3 años se describe una causa cardiovascular en el 52,1% de las muertes, sin aportar causas específicas.

En cuanto a las causas específicas de muerte en la serie de La Paz, la causa más frecuente dentro de la cardíaca fue la insuficiencia cardíaca y el ictus, en línea con las publicaciones descritas anteriormente^{94,95}. De las causas no cardiovasculares, la más frecuente fue la infecciosa. Se ha de hacer notar que de las 8 muertes de causa infecciosa, sólo 1 ocurrió en el primer mes post-procedimiento, por lo que en su mayoría no se pueden considerar atribuibles al procedimiento de IPVA. De las 8 muertes infecciosas, 5 tuvieron origen en el sistema respiratorio, lo que sumado a las dos muertes por insuficiencia respiratoria dan un 23% de muerte por enfermedad respiratoria, similar a la serie de Ussia et al. e inferior a la de Rodés-Cabau et al.^{94,95}. Las enfermedades infecciosas son una causa muy frecuente de muerte en el anciano, especialmente las asociadas al sistema respiratorio como la neumonía^{117,118}.

En general este estudio, en consonancia con los datos publicados en la literatura, muestra que más allá de los primeros 30 días post-IPVA, aproximadamente la mitad de los pacientes fallecen por causas no cardiovasculares. Dado que esta supervivencia a largo plazo se ve comprometida en gran medida por las comorbilidades, es probable que una mejor selección de pacientes y una tendencia hacia un perfil de riesgo intermedio-alto en lugar de muy alto conduzca a una mejoría de la supervivencia a largo plazo. A corto plazo, la morbilidad asociada al procedimiento podrá verse reducida gracias a la continua mejoría en los aspectos técnicos, la reducción de calibre de los sistemas de liberación, y la mayor experiencia de los operadores.

5.3.3. Acontecimientos adversos mayores durante el seguimiento.

En el presente estudio más de la mitad de los pacientes (55,7%) tuvieron algún acontecimiento adverso mayor según la definición VARC-2 (objetivo combinado de eficacia clínica), casi dos tercios de ellos durante el primer año. La mediana de supervivencia libre de evento adverso mayor fue de 20,7 meses (IC95% de 12 a 29,4 meses). El acontecimiento adverso mayor no mortal más frecuente (83%) fue el reingreso por insuficiencia cardiaca o por deterioro de clase funcional.

De nuevo entre los documentos VARC-1 y VARC-2^{42,89} se cambiaron las definiciones del objetivo combinado de eficacia clínica, de forma que en la segunda versión añade cualquier ictus y progresión a clase funcional III – IV de la NYHA, por lo que resulta difícil la comparación. En este estudio el objetivo combinado VARC-2 de eficacia clínica a 1 año fue alcanzado por el 64,6% de los pacientes intervenidos. En la serie de D'Onofrio et al.¹⁰⁶ el objetivo de eficacia combinada VARC-1 a 1 año fue alcanzado por un 80% de los pacientes.

En un seguimiento a 3 años y seleccionando los pacientes vivos al alta hospitalaria, Ussia et al.⁹⁵ publican que un 42,7% de pacientes alcanzaron el objetivo combinado de eficacia VARC-1. En la serie de La Paz un 41,1% de los pacientes vivos a 30 días cumplieron algún evento comprendido dentro del objetivo combinado de eficacia clínica (VARC-2) a 3 años. Con otras definiciones de acontecimiento adverso, en la serie monocéntrica de pacientes seleccionados (vivos a los 30 días post-intervención) de Gurvitch¹¹⁹, un objetivo combinado de muerte, IAM, ictus o re-sustitución valvular aórtica fue alcanzado por un 48,6% de los pacientes de forma acumulada al final del seguimiento de mediana de 3,7 años.

La tasa acumulada de ictus durante todo el seguimiento, motivo de debate tras la aparición del estudio PARTNER (en el que el brazo de IPVA tuvo más ictus que el brazo de SVQ), fue en este estudio del 11,4% (definida como cualquier tipo de ictus). Los ictus se repartieron en un 6,3% de ictus y

5,1% de AIT. De las series con mayor seguimiento, en la de Toggweiler et al.¹¹² la tasa de ictus sumando la de ictus isquémico y hemorrágico fue del 17% acumulada al término de los 5 años de seguimiento; mientras que en la de Rodés-Cabau et al.⁹⁴ fue del 6,8%, todos ellos ictus isquémicos y excluyendo los AIT.

La incidencia de nueva aparición de fibrilación auricular fue del 9% en el total de la serie, pero hasta de un 26,7% en el grupo transapical. Existe algún estudio que ha relacionado los nuevos episodios de fibrilación auricular con los ictus asociados a procedimientos de IPVA¹²⁰, aunque con relación causal controvertida dado que muchos eventos neurológicos son subagudos o tardíos¹²¹. Posteriores trabajos relacionan la nueva aparición de fibrilación auricular con eventos neurológicos en fase subaguda (>24 horas tras el procedimiento de IPVA), mientras que los eventos tardíos (>30 días tras el procedimiento) se relacionan más con la historia previa de fibrilación auricular crónica¹²². En todo caso, parece recomendable un despistaje exhaustivo de fibrilación auricular de la población intervenida de IPVA. Adicionalmente, es muy escasa la evidencia científica sobre el régimen antitrombótico óptimo en estos pacientes.

En resumen, se puede decir que la tasa de acontecimientos adversos esperable tras una intervención de IPVA es relevante desde el punto de vista clínico, alcanzando el 50% entre los dos y tres primeros años, siendo el fallecimiento entre un tercio y la mitad de estos acontecimientos. Un aspecto discutible de estas nuevas definiciones de variables VARC, además de la confusión causada por el cambio de los elementos de las variables combinadas en apenas un año, es que están específicamente diseñadas para IPVA y no son comparables con resultados quirúrgicos, por no utilizarse en este ámbito, de modo que sólo servirán para realizar comparaciones entre estudios de IPVA. Además, estos objetivos combinados provienen de un consenso de expertos y su impacto pronóstico no ha sido validado aún con datos clínicos. En el futuro, el uso de parámetros o escalas de valoración válidos tanto para

IPVA como para SVQ ayudarían a mejorar la comparación de resultados de ambas técnicas¹²³.

5.3.4. Factores asociados a la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento.

En este trabajo, los predictores independientes de mortalidad en el seguimiento (media 20,93 meses) fueron el EuroSCORE-2, el taponamiento cardíaco peri-procedimiento y la variable combinada VARC-2 éxito del dispositivo (factor protector). Muchos otros trabajos han buscado factores predictores de mortalidad en distintos puntos de referencia temporales (principalmente mortalidad hospitalaria, mortalidad precoz a 30 días y mortalidad en máximo seguimiento) y con diferentes poblaciones (fundamentalmente dos: bien todos los pacientes implantados, o bien pacientes que sobreviven a 30 días o al ingreso hospitalario).

En esta serie no se ha realizado análisis multivariable de factores predictores de mortalidad precoz u hospitalaria dado el bajo número de eventos (9 muertes intrahospitalarias, también 9 muertes a 30 días). En el mayor registro, el europeo TCVT⁹³, los predictores de mortalidad hospitalaria fueron la edad con una *Odds Ratio* (OR) de 1,18 por cada 8 años de edad, EuroSCORE (cuartil >3 versus cuartil ≤1; OR 1,74), insuficiencia mitral previa (grado ≥2 frente a grado ≤1; OR 1,45) y éxito de implantación (factor protector: no éxito OR 7,3). En el registro nacional español⁹², los predictores de mortalidad a 30 días fueron la edad (OR 1,04), la enfermedad vascular periférica (OR 1,84), el EuroSCORE (OR 1,02), el gradiente máximo previo (OR 1,01) y la necesidad urgente de conversión a cirugía cardíaca (OR 10,4).

Hay numerosos trabajos con factores predictores de mortalidad a un año. En el registro nacional español⁹², los predictores de mortalidad a medio plazo (seguimiento medio 244 días) fueron la enfermedad vascular periférica

(HR 1,8), la aparición de fibrilación auricular (HR 1,78), la creatinina plasmática (HR 1,18), la insuficiencia protésica post-procedimiento moderada o severa (HR 2,78) y la necesidad de cirugía cardíaca urgente (HR 3,6). En el registro francés FRANCE 2⁸⁶ incluyendo 3195 pacientes, los predictores de mortalidad a 1 año fueron el EuroSCORE (HR 1,37), la clase funcional III-IV de la NYHA (HR 1,49), el acceso transapical (HR 1,45) y la insuficiencia periprotésica mayor o igual a grado 2 (HR 2,49). En el registro UK TAVI⁸⁷ la FEVI en el rango 30 – 49% (HR 1,49; sin significación la FEVI inferior a 30%), la presencia de EPOC (HR 1,41 con significación límite $p=0,05$) y la insuficiencia periprotésica moderada o severa (HR 1,66) fueron los predictores independientes de mortalidad a un año.

Entre los trabajos con seguimiento a muy largo plazo similares a este estudio, Rodés-Cabau et al.⁹⁴ aporta por separado los predictores de mortalidad multivariable por cualquier causa del acceso transfemoral (hipertensión pulmonar con HR 1,63) y del acceso transapical (EPOC con HR 1,97; fragilidad con HR 1,92; y mayor aclaramiento de creatinina con HR 1,17). En el estudio de Toggweiler et al.¹¹², excluyendo los pacientes muertos en los primeros 30 días, los predictores de mortalidad multivariable fueron EPOC (HR 2,17) e insuficiencia periprotésica al menos moderada (HR 2,98).

Si bien la serie de La Paz tiene un número limitado de pacientes, por lo que el análisis multivariable es sólo exploratorio, como generador de hipótesis, surgen varios resultados interesantes. El EuroSCORE-2 aparece como predictor en el análisis multivariable por encima del EuroSCORE y STS, lo que sugiere que podría ser un predictor más ajustado de mortalidad que el EuroSCORE no sólo para cirugía sino también para IPVA, y que su valor pronóstico se podría extender al seguimiento a largo plazo. El taponamiento cardíaco ya había sido descrito como la causa más frecuente de muerte en el procedimiento¹¹⁶, pero ningún trabajo había descrito su impacto en el largo plazo, si bien se debe interpretar con precaución dado el bajo número de eventos de esta variable.

Finalmente, la variable combinada éxito del dispositivo VARC-2 es novedosa como factor predictor, con una mortalidad 3 veces mayor en los pacientes que no cumplen los criterios de la misma. Si bien es cierto que no muchos trabajos han aplicado las definiciones VARC en sus análisis, es muy probable que se confirme como factor protector en series mayores. El gran registro TCVT⁹³ muestra, de forma coherente con este trabajo, que el fallo de implante es el predictor más fuerte de mortalidad, si bien este estudio sólo la analiza a corto plazo (mortalidad intrahospitalaria). Estos resultados apoyan que el objetivo combinado éxito del dispositivo VARC-2 puede tener validez clínica pronóstica a largo plazo. Si esta hipótesis fuese cierta, los resultados a largo plazo del estudio CHOICE¹¹⁰ deberían mostrar una mayor mortalidad a largo plazo en el grupo de válvulas CoreValve que tuvo menor éxito del dispositivo (con definición VARC-1) que el grupo de Edwards-SAPIEN.

Entre los factores que no alcanzaron la significación estadística en el modelo multivariable como predictores independientes, cabe destacar el sexo masculino. En este trabajo hallamos una tendencia en los varones hacia mayor mortalidad en el seguimiento a largo plazo, dato que en otros trabajos también se ha descrito, tanto a corto como a medio plazo¹²⁴. Los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal post-procedimiento también tuvieron una tendencia hacia mayor mortalidad. Aunque en general el predictor de mortalidad más publicado en relación a la función renal es la presencia de insuficiencia renal crónica previa al procedimiento^{81,88}, el daño renal agudo como predictor de mortalidad también ha sido identificado en otros estudios¹²⁵.

5.3.5. Seguimiento ecocardiográfico a largo plazo de la función protésica.

En los parámetros medidos por ecocardiograma post-procedimiento, de forma comparable con el resto de series, mejoraron todas las cuantificaciones hemodinámicas (reducción de gradientes, aumento de área valvular)

pero además mejoró significativamente la FEVI y la presión pulmonar (Tabla 9, sección 4.1.5). Para estudiar los datos del seguimiento se analizó para cada paciente el máximo seguimiento ecocardiográfico disponible y se comparó con los datos post-IPVA, encontrando un descenso no significativo en el área valvular (de 2,23 cm² post-IPVA a 1,93 cm² en máximo seguimiento) y gradientes prácticamente inalterados (9,16 mmHg post-IPVA frente a 9,13 mmHg en máximo seguimiento), de forma similar a otras series. La FEVI continuó mejorando en el seguimiento y la masa ventricular se redujo significativamente respecto a los valores pre-IPVA (Tabla 18, sección 4.3.5). Tanto la mejoría tardía de FEVI como la reducción de masa ventricular es concordante con los hallazgos de otros estudios con IPVA¹²⁶⁻¹²⁸.

Para contextualizar estos hallazgos, el estudio de referencia probablemente sea el de Rodés-Cabau et al.⁹⁴, que además de utilizar un laboratorio centralizado de análisis de los ecocardiogramas ciego a los datos clínicos, aporta los datos con seguimiento a muy largo plazo y separados en análisis pareados según el máximo de pacientes disponibles en el seguimiento a 1, 2, 3 y 4 años. Los parámetros hemodinámicos mejoraron tras el IPVA y se mantuvieron muy estables en el tiempo (cambio de gradiente medio de 11,1 mmHg a 11,7 mmHg en 4 años), con un ligero descenso de área valvular entre el implante y el segundo año (de 1,5 cm² a 1,4 cm²), pero sin cambios en el tercer y cuarto año. No detectaron ningún caso de daño valvular estructural durante el estudio.

En otras series con seguimiento a largo plazo se obtuvieron valores similares a los de este estudio en el máximo seguimiento. En el estudio de Toggweiler et al.¹¹², se observó una discreta reducción de área valvular en el seguimiento (de un AVA medio de 1,67 cm² post-IPVA se pasó en 5 años a 1,40 cm²); y un mínimo incremento en el gradiente medio, de 10 mmHg a 11,8 mmHg. En el estudio de Doss et al.¹¹³ en 3,8 años de seguimiento medio el AVA medio post IPVA de 1,5 cm² se redujo sólo a 1,4 cm² con mínimo incremento del gradiente medio de 9,6 mmHg a 10,3 mmHg.

La tasa de disfunción de la prótesis durante todo el tiempo de seguimiento de la serie de La Paz fue del 10,1% según criterios VARC-2. La mayoría de estudios con seguimiento a largo plazo no reportan la disfunción por criterios VARC, pero sí describen la insuficiencia aórtica. Los dos trabajos con laboratorio centralizado de análisis de los ecocardiogramas muestran resultados similares. El estudio de Rodés-Cabau et al.⁹⁴ describe un 10% de insuficiencia moderada o severa con discreta reducción a 1 y 2 años. De los pacientes con seguimiento a 4 años, ninguno tenía insuficiencia moderada o severa al alta; si bien al ser la insuficiencia un factor de mal pronóstico podrían haber fallecido estos pacientes antes de alcanzar los 4 años de seguimiento ecocardiográfico. En el estudio PARTNER A con seguimiento a 2 años⁸² se describe un 6,9% de insuficiencia aórtica moderada o severa, estable entre el primer y segundo año. La presencia de insuficiencia aórtica en cualquier grado se asoció con mayor mortalidad en el seguimiento, dato que ha sido corroborado en numerosos estudios^{81,112}. En la serie de Toggweiler et al.¹¹² 3 pacientes (3,4%) desarrollaron disfunción protésica con insuficiencia o estenosis moderada, sin requerir ninguno recambio valvular. En la serie de Doss et al.¹¹³, 2 pacientes (2%) requirieron cirugía urgente por insuficiencia significativa en el post-procedimiento inmediato.

Es de destacar la durabilidad de la prótesis utilizada en este estudio, con una necesidad muy baja de recambio valvular en el seguimiento: ningún caso en esta serie; 2 de 339 pacientes en la de Rodés-Cabau et al.⁹⁴ (ambos por endocarditis); en el seguimiento a 2 años del estudio PARTNER hubo un recambio valvular en los 179 pacientes del brazo IPVA de la cohorte B⁸⁴ y ninguno en los 348 del brazo IPVA de la cohorte A⁸²; hubo un caso de trombosis protésica a los 6 meses tras retirada de la antiagregación en la serie de 100 pacientes a 5 años de Doss et al.¹¹³; y ningún caso en la de D'Onofrio et al. con 774 procedimientos de IPVA por vía transapical¹⁰⁶.

5.3.6. Comparación de mortalidad observada en el procedimiento y esperada por los *scores* de mortalidad quirúrgicos.

En este trabajo, el *score* que mejor discriminó la mortalidad hospitalaria fue el STS (estadístico *c* de 0,81). Un registro bicéntrico alemán¹²⁹ utilizando las dos válvulas estudió el comportamiento de los tres *scores* quirúrgicos en la mortalidad a 30 días, siendo los tres predictores de mortalidad global en el análisis univariable. Posteriormente comparan la mortalidad esperada y observada separando los accesos transfemoral y transapical, obteniendo una sobreestimación de la mortalidad observada con los tres *scores* para el acceso transfemoral. En el acceso transapical, el EuroSCORE también sobreestimó la mortalidad mientras que el STS y EuroSCORE-2 la infraestimó. Adicionalmente realizaron un análisis similar pero de mortalidad a 1 año, en el que el STS fue ligeramente mejor que los otros con un estadístico *c* de 0,68 y fue el único predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariable, aunque sólo seleccionando la población de pacientes vivos a 30 días.

El EuroSCORE logístico parece ser más apropiado para cirugía cardíaca en pacientes de alto riesgo gracias a su estimación exponencial del riesgo en pacientes con varios factores de riesgo, pero asimismo ha demostrado sobreestimar el riesgo de la cirugía en pacientes de riesgo intermedio⁴⁰; motivo por el cual se ha desarrollado el EuroSCORE-2, con aún escasa validación. El STS, con más de 40 parámetros clínicos (18 en el EuroSCORE) es reconocido como el estimador más ajustado a los resultados actuales de la cirugía cardíaca^{39,130}. El empleo de estos *scores* quirúrgicos que no están validados en pacientes de IPVA se debe fundamentalmente a la ausencia de otros específicos para IPVA, dado que aunque hay algunas propuestas publicadas, están poco extendidas hasta ahora.

Teniendo en cuenta que la técnica de IPVA ya se ha establecido en pacientes de alto riesgo y el avance del procedimiento de IPVA hacia los pacientes de riesgo intermedio, quizás sea más útil plantearse el desarrollo de

un *score* que permita elegir los mejores candidatos para SVQ o IPVA. Este *score* debería tener en cuenta factores diferenciadores como el denominado tórax hostil, la disfunción ventricular, la hepatopatía, la calcificación aórtica, la fragilidad, el deterioro cognitivo, las opciones de acceso vascular y la expectativa de vida. Un *score* de este tipo podría ayudar a seleccionar el tratamiento más favorable en pacientes con EA severa y riesgo quirúrgico no prohibitivo en los que pueden ser válida tanto la SVQ como el IPVA; sin olvidar la opción del manejo no intervencionista para pacientes con riesgo extremo o baja calidad o expectativa de vida debido a factores no relacionados con la EA.

5.3.7. Comparación de accesos transfemoral y transapical.

De la cohorte de 79 pacientes, 15 se realizaron por acceso transapical. A diferencia de muchas series publicadas, no se encontraron grandes diferencias en el perfil de riesgo basal de los pacientes medidos por los *scores* de riesgo, aunque el grupo transapical tenía más IAM previo y más enfermedad vascular periférica. No se obtuvieron diferencias significativas de mortalidad en los resultados inmediatos, aunque en el grupo transapical hubo más complicaciones post-procedimiento (más fibrilación auricular de nueva aparición, infecciones nosocomiales, intubación prolongada, complicaciones respiratorias, insuficiencia renal y cirugía cardíaca urgente). Además, aunque no alcanza significación estadística probablemente por el bajo número de pacientes, parece existir una tendencia hacia mayor mortalidad en el grupo transapical: mortalidad a 1 año 18,8% transfemoral versus 26,7% transapical; y mortalidad a 2 años 39% transfemoral contra 55,6% por vía transapical.

Entre las grandes series con resultados a medio plazo, el registro UK TAVI⁸⁷ muestra un mejor pronóstico en todas las variables de mortalidad (30 días, 1 año, 2 años, máximo seguimiento) en el grupo transfemoral compa-

rado con otras rutas de acceso, pero a cambio de mayor número de complicaciones vasculares mayores. Los pacientes del grupo transapical tenían un perfil de riesgo mayor, tanto por variables individuales como el estimado por el EuroSCORE. En el estudio a largo plazo de Rodés-Cabau et al.⁹⁴, con grupos no muy diferentes en cuanto a características basales, no se obtuvieron diferencias ni en los resultados inmediatos ni en el seguimiento a largo plazo. Sin embargo, algunas series han identificado el acceso transapical como un factor independiente de mortalidad frente al acceso transfemoral^{86,103}.

A la luz de los datos publicados resulta difícil establecer comparaciones adecuadas entre los accesos, dado que las poblaciones son habitualmente diferentes y no se han realizado ni es probable que se realicen ensayos clínicos aleatorizados entre diferentes accesos. La mayoría de estudios ofrecen tasas de complicaciones y mortalidad precoz superiores en el acceso transapical sobre una población más compleja y sin diferencias significativas de mortalidad en el seguimiento a largo plazo. La tendencia general es a utilizar un acceso preferencial por vía femoral, y en los casos que no sea viable este acceso optar por uno alternativo (transapical, subclavio, transaórtico). La elección del mejor acceso para los procedimientos de IPVA sigue abierta y por el momento debe prevalecer el análisis individualizado de cada paciente en el contexto de la experiencia de cada centro.

5.3.8. Pronóstico comparativo de los pacientes seleccionados y no seleccionados para IPVA.

Hay muy pocos trabajos dirigidos a los pacientes rechazados o no seleccionados de IPVA, y ninguno con inclusión de todos los pacientes consecutivos. En cualquier caso, este análisis siempre tiene el sesgo de comparar grupos de enfermos que por definición no son comparables, a excepción

quizás del estudio aleatorizado PARTNER B. Ben-Dor et al.¹³¹ analizaron el pronóstico de los pacientes remitidos para inclusión en el ensayo clínico PARTNER pero con criterios de exclusión (que además de los criterios genéricos de exclusión para IPVA contenían criterios como enfermedad coronaria o insuficiencia renal definida como creatinina superior a 3 mg/dl). Establecieron dos grupos de tratamiento, uno apto para SVQ que se operó (88 pacientes) y otro de manejo denominado conservador (274 pacientes, de los que en 177 se realizó valvuloplastia aórtica con balón). La supervivencia del grupo de tratamiento conservador fue del 60% a un año y del 47% a 2 años. En el estudio PARTNER B, el brazo de tratamiento médico tuvo una supervivencia al año del 40,3% y a dos años del 32%, si bien era una población no estrictamente rechazada para IPVA, sino considerada inoperable quirúrgicamente en la que el tratamiento aleatoriamente asignado fue conservador⁸⁴. Estas cifras son similares a las descritas previamente en la literatura antes de la introducción del IPVA²⁰.

En este trabajo, 8 pacientes de los 157 inicialmente remitidos para evaluación (5,1%) fallecieron antes de terminar el proceso diagnóstico o de que el *Heart Team* pudiese tomar una recomendación sobre el tratamiento de la EA. En un trabajo de nuestro grupo se describió el pronóstico de pacientes con EA ingresados en una unidad coronaria, mostrando una alta mortalidad a corto plazo, en torno al 30% a 30 días cuando ingresaban con descompensaciones agudas. La mortalidad era más alta en pacientes que no recibieron sustitución valvular¹³². Estos hallazgos reafirman la necesidad de completar el proceso de evaluación con celeridad para poder ofrecer las distintas opciones de reemplazo valvular.

Los pacientes que en la serie de La Paz fueron finalmente intervenidos por SVQ tuvieron un pronóstico muy bueno (mortalidad inferior al 10% en 4 años de seguimiento), probablemente en parte producto del azar ya que se trata de un grupo comparativamente pequeño (13 pacientes), y en parte por tener un perfil global de menor riesgo. Aunque este menor riesgo no se ve reflejado por el EuroSCORE, tenían un valor medio de EuroSCORE-2 menor

(estadísticamente no significativo), menor porcentaje de EPOC y diabetes (no significativo) y en la evaluación global por el *Heart Team* fueron considerados con un riesgo aceptable para SVQ. En el estudio de pacientes seleccionados de Ben-Dor et al.¹³¹, el grupo de SVQ tuvo una mortalidad al año del 22,9% y a dos años del 28,1%.

En este estudio, el grupo de tratamiento diferido, también reducido en número de pacientes, tuvo un pronóstico intermedio muy similar al grupo IPVA. La supervivencia estuvo probablemente penalizada por el incremento de mortalidad en pacientes con EA no severa o asintomática derivado de la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular^{5,9}. Adicionalmente no se puede descartar la inclusión de algún paciente en este grupo con EA severa de bajo gradiente filiada como EA moderada, que también es un subgrupo de pacientes con peor pronóstico, especialmente en ausencia de sustitución valvular.

Los pacientes del grupo de tratamiento médico de este estudio tuvieron una mortalidad muy alta, de hasta 41,2% al año, 22% a 2 años, y 11,3% a 4 años. El tratamiento médico de los pacientes con EA severa, indicación de sustitución valvular y no seleccionados para SVQ ni IPVA no ofrece beneficio pronóstico y se centra en el alivio sintomático. Además otras soluciones propuestas como la valvuloplastia simple con balón no ha demostrado buenos resultados a medio-largo plazo debido a una elevada incidencia de reestenosis^{133,134}. Por tanto, esta información pronóstica es importante para poder ofrecer al paciente una orientación detallada sobre las opciones que aparecen ante la encrucijada terapéutica de una estenosis aórtica con alto riesgo quirúrgico.

5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El diseño de este trabajo, descriptivo y observacional, es el habitual de un registro unicéntrico, por lo que los datos no tendrían por qué ser necesariamente representativos de la práctica en otros centros. Los datos fueron auto-reportados por los propios investigadores, sin validación externa, pero esta es la metodología utilizada en la mayoría de series y registros publicados.

La población se compone de pacientes con inclusión consecutiva, sin criterios de exclusión. Sin embargo, se excluyeron del análisis los pacientes que fallecieron antes de que el *Heart Team* hubiese tomado una decisión definitiva sobre el tratamiento, lo que podría introducir algún sesgo en los resultados. La serie es de tamaño modesto, lo que influye especialmente en el análisis de predictores de mortalidad. El análisis multivariable de predictores de mortalidad se ha realizado a nivel exploratorio, y sus hallazgos deberían ser interpretados sobre todo como generadores de hipótesis y confirmados por series más grandes.

Aunque el seguimiento se realizó a largo plazo (entre 1 y 5 años), podría no ser lo suficientemente prolongado para observar algunas de las complicaciones más tardías, como la degeneración de la prótesis valvular.

El diseño del seguimiento ecocardiográfico era abierto y se priorizó el retorno del paciente a su médico de referencia, con ecocardiogramas recomendados pero no obligatorios al mes, 6 meses y anualmente después, lo que provocó un seguimiento ecocardiográfico desigual de los pacientes. La variabilidad inter-operador y la ausencia de un laboratorio centralizado de análisis de ecocardiogramas puede contribuir a reducir la validez de estos datos, especialmente en medidas menos objetivas como la cuantificación de insuficiencias valvulares. Sin embargo la gran mayoría de las series y registros publicados tampoco utilizan laboratorios centralizados de análisis de ecocardiogramas.

En este estudio, la cuantificación de la severidad de las valvulopatías se clasificó según las Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología⁶ en ausente, leve, moderada o severa lo que difiere de algunos estudios que la clasifican en 5 grupos: ausente, y grado 1 a grado 4. Esto podría causar discordancias en la interpretación de los datos entre estudios y en la adjudicación de pacientes dentro de objetivos combinados VARC; como el de la disfunción protésica debido por ejemplo a una insuficiencia moderada.

La valoración de la mejoría clínica se ve limitada por la subjetividad inherente a la valoración por clase funcional NYHA y por el protocolo de seguimiento descentralizado. Aunque posiblemente lo ideal serían encuestas o escalas validadas de disnea y calidad de vida, se decidió evaluar sólo la clase funcional en el máximo seguimiento. La mayoría de estudios y series publicadas, excepto las dirigidas específicamente a el análisis de calidad de vida, han utilizado también la clase funcional.

La variable de insuficiencia renal post-IPVA definida como un aumento de creatinina de más del 50% sobre valor basal o de más de 0,5 mg/dl no se ajusta a la recomendada por el documento VARC-2 (que recomienda la clasificación AKIN), pero fue imposible de reclasificar por no disponer de datos de diuresis. El objetivo combinado de seguridad precoz VARC-2 a 30 días fue modificado en este trabajo para incluir la insuficiencia renal post-IPVA según la definición utilizada en este estudio en lugar de la propuesta por el documento VARC-2 (daño renal AKIN grado 2 ó 3 que precisa al menos de un incremento de creatinina al doble del valor basal). Esta definición más laxa hizo posiblemente que algún paciente haya sido incluido erróneamente dentro de esta variable combinada. Esta variable cambió entre las definiciones VARC 1 y 2 y no estaba incluida en ninguna otra definición de variable combinada.

En el análisis de supervivencia de los pacientes no seleccionados se tomaron fechas de inicio del seguimiento ligeramente diferentes: la fecha de

la intervención en el grupo IPVA y la fecha de la decisión del *Heart Team* en los no seleccionados, lo que podría reducir ligeramente el tiempo de seguimiento del grupo IPVA al tener una fecha de inicio del seguimiento ligeramente más tardía. Sin embargo, todas las intervenciones del grupo IPVA se realizaron en el primer mes después de la decisión del *Heart Team* y no hubo ninguna muerte ni acontecimiento adverso mayor entre el momento de la decisión y la intervención de IPVA.

6. CONCLUSIONES

6.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

- 1) En una población no seleccionada de 79 pacientes consecutivos con estenosis aórtica severa, indicación de sustitución valvular y alto riesgo quirúrgico intervenidos mediante implante percutáneo de válvula aórtica, la mediana de supervivencia libre de muerte por cualquier causa fue de 37,9 meses (3,2 años), tras un seguimiento de hasta 58,5 meses (4,9 años) que en promedio fue de 20,9 meses (1,7 años).

- 2) La supervivencia más allá de 30 días o hasta el alta hospitalaria fue del 88,6%. La supervivencia a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue del 79,7%, 71,1%, 51,3%, 45,6%, y 27,4% respectivamente. Si se seleccionan sólo los 70 pacientes vivos al alta hospitalaria, la mediana de supervivencia fue de 50,04 meses.

6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- 1) De los 79 procedimientos, 39 (49,4%) tuvieron algún tipo de complicación intrahospitalaria, siendo las más frecuentes la necesidad de transfusión y la insuficiencia renal aguda post-procedimiento.
- 2) La causa de muerte intrahospitalaria más frecuente fue la causa cardiovascular (77,8% de los casos). Las causas de muerte durante todo el periodo de seguimiento fueron en un 50% cardiovasculares y en un 50% no cardiovasculares (mayoritariamente infecciosas o asociadas a comorbilidades previas), es decir, no relacionadas directamente con el implante percutáneo de válvula aórtica.
- 3) a) Cuarenta y cuatro pacientes de los 79 (55,7%) tuvieron algún acontecimiento adverso mayor (incluyendo muerte por cualquier causa) durante el seguimiento. Casi dos tercios de los acontecimientos ocurrieron en el primer año después de la intervención. La mediana de supervivencia libre de acontecimiento adverso mayor fue de 20,7 meses. La causa más frecuente (83%) de acontecimiento adverso no mortal fue empeoramiento de clase funcional o insuficiencia cardíaca, no asociado en ningún caso a disfunción protésica.

b) La morbilidad y mortalidad a medio plazo son relevantes desde el punto de vista clínico. Esta observación, coincidente con la mayoría de series publicadas, apoya la necesidad de ser muy exhaustivo en el proceso de evaluación de candidatos, para evitar incluir a pacientes que no vayan a beneficiarse del tratamiento invasivo, bien por síntomas no relacionados con su valvulopatía o bien por una expectativa de vida limitada por sus comorbilidades.

- 4) Los factores asociados a la mortalidad por cualquier causa en el análisis multivariable fueron el riesgo quirúrgico estimado por el EuroSCORE-2, el taponamiento cardíaco durante el procedimiento y la ausencia del objetivo combinado éxito del dispositivo VARC-2.
- 5) a) Después del procedimiento los parámetros hemodinámicos evaluados por ecocardiografía mejoraron, con reducción significativa de los gradientes aórticos y aumento de área valvular. Además mejoró la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y se redujo la presión pulmonar. Estos cambios perduraron en el tiempo, reduciéndose también en el seguimiento la masa ventricular.

b) Durante el seguimiento, uno de cada 10 pacientes desarrollaron en algún momento disfunción valvular según los criterios VARC-2. Ninguno de estos casos precisó re-sustitución valvular. La insuficiencia periprotésica se incrementó en el seguimiento, pero mayoritariamente grado ligero y sólo en un 6,8% grado moderado, sin ningún caso de insuficiencia aórtica de grado severo.
- 6) El *score* de riesgo quirúrgico con mejor discriminación, o capacidad predictiva de la mortalidad intrahospitalaria para un paciente individual, fue el STS.
- 7) Comparando los tipos de acceso transfemoral y transapical, y partiendo de un perfil de riesgo similar, los pacientes que recibieron IPVA por acceso transapical tuvieron más complicaciones post-procedimiento y mayor mortalidad en el seguimiento comparados con el grupo

transfemoral, sin bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

- 8) Los pacientes no seleccionados para implante percutáneo de válvula aórtica se pueden separar en tres grupos con diferente supervivencia. El grupo con riesgo aceptable para cirugía convencional tuvo excelente pronóstico; el grupo de tratamiento diferido (por ausencia de indicación de sustitución valvular en el momento de la evaluación) tuvo un pronóstico intermedio y similar al de los pacientes intervenidos percutáneamente; y finalmente el grupo de tratamiento médico (no seleccionados para tratamiento invasivo) tuvo mal pronóstico, falleciendo más de la mitad de los pacientes en el primer año de seguimiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
3. Aronow WS, Kronzon I. Prevalence and severity of valvular aortic stenosis determined by Doppler echocardiography and its association with echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy and physical signs of aortic stenosis in elderly patients. *Am J Cardiol* 1991;67:776-7.
4. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
5. Otto CM. Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. *Eur Heart J* 2009;30:1940-2.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
7. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996;132:408-17.
8. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290-5.

9. Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MR, et al. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J* 2009;30:2044-53.
10. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104:972-7.
11. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-70.
12. Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. *Circulation* 1978;58:255-64.
13. Brogan WC, 3rd, Grayburn PA, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1657-60.
14. Carabello BA. Is it ever too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:376-83.
15. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-64.
16. Monin JL, Quere JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-24.
17. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higano ST, Holmes DR, Jr. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with

depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002;106:809-13.

18. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.

19. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987;8:471-83.

20. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66:1105-10.

21. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.

22. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306-14.

23. Hraska V, Sinzobahamvya N, Haun C, et al. The long-term outcome of open valvotomy for critical aortic stenosis in neonates. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1519-26.

24. Alexiou C, Chen Q, Langley SM, et al. Is there still a place for open surgical valvotomy in the management of aortic stenosis in children? The view from Southampton. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:239-46.

25. Morrow AG, Austen WG, Braunwald E. The Surgical Treatment of Calcific Aortic Stenosis: Operative Methods and the Results of the Pre- and Postoperative Hemodynamic Assessments. *Annals of surgery* 1963;158:936-51.

26. Hurley PJ, Lowe JB, Barratt-Boyes BG. Debridement-valvotomy for aortic stenosis in adults. A follow-up of 76 patients. *Thorax* 1967;22:314-9.

27. Murphy ES, Lawson RM, Starr A, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis in patients 60 years of age or older: left ventricular function and 10-year survival after valve replacement. *Circulation* 1981;64:184-8.
28. Lytle BW, Cosgrove DM, Taylor PC, et al. Primary isolated aortic valve replacement. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:675-94.
29. Bridgewater B, Gummert J, Walton PKH, Kinsman R. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Fourth EACTS adult cardiac surgical database report 2010. Henley-on-Thames, UK Dendrite Clinical Systems Ltd; 2010.
30. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S23-42.
31. Lund O, Flo C, Jensen FT, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms. *Eur Heart J* 1997;18:1977-87.
32. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1356-63.
33. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-37.
34. Jones JM, Lovell D, Cran GW, Macgowan SW. Impact of coronary artery bypass grafting on survival after aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:327-30.
35. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816-22.

36. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-44.
37. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714-20.
38. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Jr., Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:533-9.
39. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:180-7.
40. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30:74-80.
41. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation* 1997;96:3403-8.
42. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012;33:2403-18.
43. Faggiano P, Frattini S, Zilioli V, et al. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. *International journal of cardiology* 2012;159:94-9.

44. Smith RL, 2nd, Herbert MA, Dewey TM, et al. Does body mass index affect outcomes for aortic valve replacement surgery for aortic stenosis? *Ann Thorac Surg* 2012;93:742-6.
45. Van Mieghem NM, Nuis RJ, Tzikas A, et al. Prevalence and prognostic implications of baseline anaemia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2011;7:184-91.
46. Wang B, Yang H, Wang T, et al. Impact of obesity on long-term survival after aortic valve replacement with a small prosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:66-72.
47. Wong CY, Green P, Williams M. Decision-making in transcatheter aortic valve replacement: the impact of frailty in older adults with aortic stenosis. *Expert review of cardiovascular therapy* 2013;11:761-72.
48. Fratz S, Gildein HP, Balling G, et al. Aortic valvuloplasty in pediatric patients substantially postpones the need for aortic valve surgery: a single-center experience of 188 patients after up to 17.5 years of follow-up. *Circulation* 2008;117:1201-6.
49. Balmer C, Beghetti M, Fasnacht M, Friedli B, Arbenz U. Balloon aortic valvoplasty in paediatric patients: progressive aortic regurgitation is common. *Heart* 2004;90:77-81.
50. Hawkins JA, Minich LL, Shaddy RE, et al. Aortic valve repair and replacement after balloon aortic valvuloplasty in children. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1355-8.
51. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986;1:63-7.
52. Registry-NHLBI. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation* 1991;84:2383-97.

53. McKay RG. The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry: overview of acute hemodynamic results and procedural complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:485-91.
54. Letac B, Cribier A, Eltchaninoff H, Koning R, Derumeaux G. Evaluation of restenosis after balloon dilatation in adult aortic stenosis by repeat catheterization. *Am Heart J* 1991;122:55-60.
55. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994;89:642-50.
56. Kapadia SR, Goel SS, Svensson L, et al. Characterization and outcome of patients with severe symptomatic aortic stenosis referred for percutaneous aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1430-5.
57. Yamen E, Daniels DV, Van H, Yeung AC, Fearon WF. Use of a low-profile, compliant balloon for percutaneous aortic valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:794-8.
58. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992;13:704-8.
59. Mouloupoulos SD, Anthopoulos L, Stamatelopoulos S, Stefadouros M. Catheter-mounted aortic valves. *Ann Thorac Surg* 1971;11:423-30.
60. Davies H. Catheter-mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. *The Lancet* 1965;285:250.
61. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.

62. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
63. Salinas P, Moreno R, Lopez-Sendon JL. Transcatheter aortic valve implantation: Current status and future perspectives. *World J Cardiol* 2011;3:177-85.
64. Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Grube E. Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2012;8:9-12.
65. Holmes DR, Jr., Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1200-54.
66. Dobarro D, Moreno R, Filgueiras D, et al. [Implantation of aortic valvular prosthesis via transfemoral catheter. Evaluation of candidates undergoing the procedure]. *Medicina clinica* 2009;133:414-21.
67. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006;113:842-50.
68. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006;114:591-6.
69. Ruge H, Lange R, Bleiziffer S, et al. First successful aortic valve implantation with the CoreValve ReValving System via right subclavian artery access: a case report. *Heart Surg Forum* 2008;11:E323-4.
70. Bapat V, Khawaja MZ, Attia R, et al. Transaortic Transcatheter Aortic valve implantation using Edwards Sapien valve: a novel approach. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:733-40.

71. Kalavrouziotis D, Rodes-Cabau J, Bagur R, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and small aortic annulus. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1016-24.
72. Roy DA, Schaefer U, Guetta V, et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1577-84.
73. Himbert D, Pontnau F, Messika-Zeitoun D, et al. Feasibility and outcomes of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with stenotic bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2012;110:877-83.
74. Dvir D, Webb J, Brecker S, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry. *Circulation* 2012;126:2335-44.
75. Webb JG, Wood DA, Ye J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;121:1848-57.
76. Vezmar M, Chaturvedi R, Lee KJ, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation in the young 2-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:439-48.
77. Garcia E, Martin P, Hernandez R, et al. Feasibility and safety of transfemoral implantation of Edwards SAPIEN XT prosthesis without balloon valvuloplasty in severe stenosis of native aortic valve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:791-5.
78. Avanzas P, Munoz-Garcia AJ, Segura J, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding aortic valve prosthesis in patients with severe aortic stenosis: early experience in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:141-8.
79. Garcia Fernandez E, Hernandez Antolin R, Macaya Miguel C, Iñiguez Romo A, Serra Peñaranda A. Transcatheter Implantation of Aortic Valve

Prostheses (Current Status, New Techniques and Clinical Prospects). Findings of the Edwards Transfemoral Valve Implantation Study in Spain. *Rev Esp Cardiol Supl* 2010;10:30C-39C.

80. Hernandez-Antolin RA, Garcia E, Sandoval S, et al. Findings of a mixed transfemoral aortic valve implantation program using Edwards and CoreValve devices. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:35-42.

81. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123:299-308.

82. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-95.

83. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.

84. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696-704.

85. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.

86. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705-15.

87. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2130-8.

88. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011;124:425-33.
89. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32:205-17.
90. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47.
91. Salinas P, Moreno R, Frutos R, Lopez-Sendon JL. Neurovascular rescue for thrombus-related embolic stroke during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:981-2.
92. Sabate M, Canovas S, Garcia E, et al. In-hospital and Mid-term Predictors of Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Data From the TAVI National Registry 2010-2011. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:949-58.
93. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, et al. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention* 2013;8:1362-71.
94. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1864-75.
95. Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, et al. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *Eur Heart J* 2012;33:969-76.

96. Pascual I, Avanzas P, Munoz-Garcia AJ, et al. Percutaneous Implantation of the CoreValve Self-expanding Valve Prosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis and Porcelain Aorta: Medium-term Follow-up. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:775-81.
97. Diaz JF, de La Torre JM, Sabate M, Goicolea J. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 21st official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2011). *Rev Esp Cardiol* 2012;65:1106-16.
98. Salinas P, Moreno R, Calvo L, Lopez-Fernandez T, Riera L, Lopez-Sendon J. Transfemoral aortic valve implantation in a patient with mitral bioprosthesis: technical features and forethoughts. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:853-5.
99. Piazza N, Otten A, Schultz C, et al. Adherence to patient selection criteria in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with the 18F CoreValve ReValving System. *Heart* 2010;96:19-26.
100. Segev A, Spiegelstein D, Fefer P, et al. Trans-catheter aortic valve implantation for non-classical indications. *Israel Medical Association Journal* 2013;15:5.
101. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* [Epub ahead of print] 2013.
102. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010;122:62-9.
103. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009;119:3009-16.

104. Hayashida K, Lefevre T, Chevalier B, et al. True percutaneous approach for transfemoral aortic valve implantation using the Prostar XL device: impact of learning curve on vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:207-14.
105. Alli OO, Booker JD, Lennon RJ, Greason KL, Rihal CS, Holmes DR, Jr. Transcatheter aortic valve implantation: assessing the learning curve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:72-9.
106. D'Onofrio A, Salizzoni S, Agrifoglio M, et al. Medium term outcomes of transapical aortic valve implantation: results from the italian registry of trans-apical aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2013;96:830-6.
107. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:167-75.
108. Gurvitch R, Toggweiler S, Willson AB, et al. Outcomes and complications of transcatheter aortic valve replacement using a balloon expandable valve according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) guidelines. *EuroIntervention* 2011;7:41-8.
109. Seiffert M, Schnabel R, Conradi L, et al. Predictors and outcomes after transcatheter aortic valve implantation using different approaches according to the valve academic research consortium definitions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:640-52.
110. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2014;311:1503-14.
111. Petronio AS, De Carlo M, Bedogni F, et al. 2-year results of CoreValve implantation through the subclavian access: a propensity-matched comparison with the femoral access. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:502-7.

112. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:413-9.
113. Doss M, Buhr EB, Martens S, Moritz A, Zierer A. Transcatheter-based aortic valve implantations at midterm: what happened to our initial patients? *Ann Thorac Surg* 2012;94:1400-6.
114. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, et al. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1650-7.
115. Kapadia SR. Three-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement (TAVR) in "inoperable" patients with severe aortic stenosis: The PARTNER Trial. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2012. Miami, Florida, USA. 2012.
116. Moreno R, Calvo L, Salinas P, et al. Causes of peri-operative mortality after transcatheter aortic valve implantation: a pooled analysis of 12 studies and 1223 patients. *J Invasive Cardiol* 2011;23:180-4.
117. Marrie TJ. Normal resolution of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1992;7:256-70.
118. Valdivia G. Neumonías adquiridas en la comunidad: epidemiología y conceptos generales. *Bol Esc Med Universidad Católica* 1999;28:85-91.
119. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, et al. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 2010;122:1319-27.
120. Amat-Santos IJ, Rodes-Cabau J, Urena M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of new-onset atrial fibrillation following transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:178-88.

121. Salinas P, Moreno R, Sanchez-Recalde A, et al. Does new onset atrial fibrillation have a true impact on the incidence of stroke after transcatheter aortic valve implantation? *J Am Coll Cardiol*;60:236-7; author reply 8.
122. Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2012;126:3041-53.
123. Blackstone EH. The right thing to do with the wrong thing. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1025-6.
124. Humphries KH, Toggweiler S, Rodes-Cabau J, et al. Sex differences in mortality after transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:882-6.
125. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010;31:865-74.
126. Gotzmann M, Lindstaedt M, Bojara W, Mugge A, Germing A. Hemodynamic results and changes in myocardial function after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2010;159:926-32.
127. Tzikas A, Geleijnse ML, Van Mieghem NM, et al. Left ventricular mass regression one year after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2011;91:685-91.
128. Clavel MA, Webb JG, Rodes-Cabau J, et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation* 2010;122:1928-36.
129. Hemmann K, Sirotina M, De Rosa S, et al. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve

implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:359-64.

130. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, et al. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2009;88:468-74.

131. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, et al. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2010;122:S37-42.

132. Gomez Rubin De Celix MC, Moreno R, Dobarro D, Calvo L, Lopez De Sa E, Lopez-Sendon JL. Estenosis aórtica grave en situación crítica Medicina intensiva. 2012;36:513-5.

133. Block PC, Palacios IF. Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. *Am J Cardiol* 1988;62:760-3.

134. Safian RD, Berman AD, Diver DJ, et al. Balloon aortic valvuloplasty in 170 consecutive patients. *N Engl J Med* 1988;319:125-30.

ANEXOS

ANEXO 1. Listado y definiciones de las variables.

A. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

a) Variables clínicas:

- **Aclaramiento de Creatinina** (ml/min). Según fórmula de Cockcroft-Gault.
- **ASC**. Área de superficie corporal estimada mediante fórmula de Du Bois.
- **Cardiopatía isquémica**. Antecedentes de cardiopatía isquémica clínica, en cualquiera de sus variantes (angina, IAM previo, etc.).
- **Creatinina basal (mg/dl)**. Estimada antes del procedimiento.
- **Diabetes Mellitus**. Hemoglobina glicada >6,5%, en al menos dos ocasiones. Subclasificada en insulín dependiente y no insulín dependiente.
- **Dislipemia**. Definido como un colesterol LDL >115 mg/dl.
- **Edad**. Estimada en el momento de realización del procedimiento de IPVA o en el de la decisión del *Heart Team* en los pacientes no seleccionados.
- **Enfermedad coronaria**. Presencia de lesiones >50% en cateterismo pre-IPVA o revascularización previa.
- **EPOC**. Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica.
- **Etiología EA**. Degenerativa o calcificada, reumática, congénita bicúspide, otras.

- **EuroSCORE.** Escala de riesgo quirúrgico³⁵.
- **EuroSCORE-2.** Se calculó cuando fue publicado³⁶.
- **Fecha de realización del procedimiento.** Punto de referencia para calcular el tiempo de seguimiento de los análisis de supervivencia.
- **Fecha de decisión del *Heart Team*.** Punto de referencia para calcular el tiempo de seguimiento de los análisis de supervivencia en el grupo de pacientes rechazados para IPVA.
- **Fibrilación auricular.** Antecedentes de fibrilación auricular o flúter auricular.
- **Fumador.** Antecedentes de tabaquismo o fumador activo.
- **Hipertensión.** Tensión arterial en consulta superior a 140/90 en al menos dos ocasiones medidas separadas en el tiempo. Las mediciones de tensión se deben realizar según las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología.
- **IAM previo.** Antecedentes de cualquier síndrome coronario agudo.
- **Ictus previo.** Antecedentes de ictus o AIT.
- **ICP.** Antecedentes de intervención coronaria percutánea.
- **ICP pre IPVA por protocolo.** Revascularización percutánea sobre lesiones significativas descubiertas en el cateterismo pre-IPVA.
- **Índice de masa corporal (IMC).** Estimado por la fórmula de Quetelet.
- **Insuficiencia respiratoria.** Cualquier patología respiratoria que condicione una presión arterial de oxígeno basal (sin aporte de oxígeno) <60 mmHg.

- **Insuficiencia tricúspide.** Subclasificada en inexistente, leve, moderada o severa, según las guías de práctica clínica para la enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología.
- **Insuficiencia renal crónica.** Definida con los criterios de la escala EuroSCORE 1 (Creatinina basal >200 micromoles/litro) y no estar en tratamiento de hemodiálisis.
- **Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.**
- **Neoplasia.** Antecedentes de neoplasia, o neoplasia activa.
- **NYHA.** Grado funcional de la NYHA (I – IV) antes del procedimiento.
- **Marcapasos.** Portador de marcapasos definitivo.
- **Modelo de prótesis:** THV o XT (primera o segunda generación).
- **Procedimiento *off-label*.** Aquellos procedimientos fuera de las indicaciones aprobadas (*valve-in-valve*, procedimientos con prótesis mitrales preexistentes, etc.).
- **Procedimiento programado.** Distingue los pacientes que ingresan de forma urgente o inesperada y en ese mismo ingreso se realiza el IPVA, de aquellos que ingresan específicamente para el procedimiento, habitualmente 36 horas antes.
- **Revascularización quirúrgica previa.**
- **Revascularización previa.** En cualquiera de sus modalidades.
- **Sexo.**
- **Síntomas de EA.** Disnea, angina o síncope, no atribuibles a otra enfermedad.
- **STS.** *Society of Thoracic Surgeons*, escala de riesgo de la sociedad norteamericana de cirujanos cardio-torácicos³⁰.

- **Vasculopatía periférica.** Presencia de ateromatosis clínica en territorios distintos al cardíaco y cerebral. Habitualmente, se trata de enfermedad vascular de miembros inferiores.

b) Variables derivadas de técnicas de imagen

- **Área valvular aórtica por continuidad (cm^2) basal, post-procedimiento y en el seguimiento.** Para el cálculo del área protésica post-procedimiento se tomó como diámetro de TSVI la medida de la prótesis (23,26 o 29 mm).
- **Área valvular aórtica por planimetría (cm^2).**
- **Área valvular aórtica indexada (cm^2/m^2) basal, post-procedimiento y en el seguimiento.** Se refiere al AVA calculado por ecuación de continuidad y ajustado al ASC.
- **Anillo ETE (mm) basal.** Diámetro por ecocardiograma transesofágico del anillo aórtico a nivel de la base de implantación de los velos.
- **Estenosis mitral.** Subclasificada en inexistente, leve, moderada o severa, según las guías de práctica clínica para la enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología.
- **FEVI (%) basal, post-procedimiento y en el seguimiento.** Determinada en el ecocardiograma por método de Simpson.
- **Gradiente máximo (mmHg) basal, post-procedimiento y en el seguimiento.** Determinado en el ecocardiograma.
- **Gradiente medio (mmHg) basal, post-procedimiento y en el seguimiento.** Determinado en el ecocardiograma.
- **Hipertensión pulmonar (ecocardiográfica).** Presión sistólica pulmonar estimada en el ecocardiograma ≥ 35 mmHg.

- **Insuficiencia aórtica basal.** Subclasificada en inexistente, leve, moderada o severa, según las guías de práctica clínica para la enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología.
- **Insuficiencia aórtica post-procedimiento y en el seguimiento.** Subclasificada en inexistente, leve, moderada o severa; y en intraprotésica o periprotésica según su mecanismo.
- **Insuficiencia mitral basal, post-procedimiento y en el seguimiento.** Subclasificada en inexistente, leve, moderada o severa, según las guías de práctica clínica para la enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología.
- **Insuficiencia tricúspide basal.** Subclasificada en inexistente, leve, moderada o severa, según las guías de práctica clínica para la enfermedad valvular de la Sociedad Europea de Cardiología.
- **Masa ventricular (gramos) basal y en el seguimiento.** Estimada por la fórmula de Devereux.
- **Masa ventricular indexada basal y en el seguimiento.** Ajustada al ASC.
- **Presión sistólica pulmonar basal, post-procedimiento y en el seguimiento.** Determinada en el ecocardiograma, a partir de la velocidad de regurgitación tricuspídea.

B. VARIABLES PERI Y POST-PROCEDIMIENTO

- **Cirugía Cardíaca Urgente.** Necesidad durante el implante o en el postoperatorio de técnicas de cirugía cardíaca: esternotomía, bypass-cardiopulmonar, reconversión a SVQ, etc.
- **Complicaciones.** Número y tipo de complicaciones surgidas en el peri o post-procedimiento.
- **Complicaciones respiratorias.** Todo paciente con insuficiencia respiratoria gasométrica (presión arterial de oxígeno <60 mmHg) cuyo origen no fuese insuficiencia cardíaca.
- **Complicaciones vasculares del punto de acceso y relacionadas con el punto de acceso.** Recogido según las definiciones VARC-2:
 - a. Complicaciones vasculares mayores:
 - Cualquier disección aórtica, rotura aórtica, rotura del anillo aórtico, perforación del ventrículo izquierdo, nuevo aneurisma / pseudo-aneurisma apical, o
 - Daño vascular en el punto de acceso o relacionado con el punto de (disección, estenosis, perforación, rotura, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma, hematoma, lesión nerviosa irreversible, síndrome compartimental, fallo de los dispositivos de cierre percutáneo) que conlleva la muerte, amenaza para la vida o hemorragia mayor (según definiciones VARC) isquemia visceral o deterioro neurológico, o
 - Embolización distal (no cerebral) de origen vascular que requiere cirugía o que causa la amputación o daño irreversible de órganos diana, o
 - Uso no planificado de intervención endovascular o quirúrgica asociada que conlleva muerte, hemorragia grave, isquemia visceral o deterioro neurológico, o

- Cualquier isquemia nueva de las extremidades inferiores ipsilateral documentada por síntomas, examen físico, y/o una disminución o ausencia de flujo sanguíneo en la angiografía de la extremidad inferior, o
- Cirugía de lesión nerviosa relacionada con el punto de acceso, o
- Lesión nerviosa permanente relacionada con el punto de acceso.

b. Complicaciones vasculares menores:

- Daño vascular en el punto de acceso o relacionado con el punto de acceso (disección, estenosis, perforación, rotura, fístula arteriovenosa, pseudoaneurisma, hematoma, lesión nerviosa irreversible, síndrome compartimental, fallo de los dispositivos de cierre percutáneo) que no conlleva la muerte, amenaza para la vida o hemorragia mayor (según definiciones VARC) isquemia visceral o deterioro neurológico, o
- Embolización distal tratada con embolectomía y/o trombectomía y que no conlleva cirugía ni causa la amputación o daño irreversible de órganos diana, o
- Cualquier implantación no planificada de un stent endovascular o intervención quirúrgica que no cumple criterios de una complicación vascular mayor, o
- Reparación vascular o la necesidad de reparación vascular (cirugía, compresión guiada por ultrasonido, embolización transcatéter o stent *graft*).

c. Fallo en el dispositivo de cierre percutáneo:

- Fallo de un dispositivo de cierre para lograr la hemostasia en el sitio de arteriotomía que conduce a un tratamiento alternativo (que no sea la compresión manual o dilatación con balón endovascular adyuvante).

- **Cualquier insuficiencia renal post-procedimiento.** Reúne los eventos de insuficiencia renal post-procedimiento sin y con necesidad de hemodiálisis.
- **Cualquier sangrado post-procedimiento.** Sangrado en cualquier grado.
- **Endocarditis.** Según definición VARC-2, por criterios de Duke o evidencia de absceso, fuga perivalvular o vegetación confirmada como secundaria a infección por análisis histológico o microbiológico durante una reoperación, o una autopsia.
- **Embolización.** Según definición VARC-2, desplazamiento durante o después del implante de la prótesis de su posición deseada en el anillo aórtico.
- **Estancia (días).** Calculada desde el ingreso del paciente en el hospital (estancia total) y desde el día del IPVA (estancia post-procedimiento). Los pacientes programados ingresaban habitualmente 36 horas antes de la intervención.
- **Éxito del implante.** Implante en su correcta posición de una prótesis valvular sin muerte en el procedimiento. Ver también variable combinada VARC-2.
- **Acontecimiento adverso mayor.** Utilizado para los acontecimientos en el seguimiento. Se utilizó la definición de la variable combinada eficacia clínica.
- **FA post-procedimiento.** Cualquier episodio detectado superior a 30 minutos o que obligase a modificar el tratamiento médico. Sólo se consideró para los pacientes sin antecedentes de FA.
- **IAM peri o post-procedimiento.** Recogido según las definiciones VARC-2:

a. IAM peri-procedimiento (<72 h tras el procedimiento):

- Nuevos síntomas isquémicos (por ejemplo, dolor torácico o disnea), o nuevos signos isquémicos (por ejemplo, arritmias ventriculares, nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, nuevos cambios en el segmento ST, inestabilidad hemodinámica, nuevas ondas Q patológicas en al menos dos derivaciones contiguas, pruebas de imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas alteraciones segmentarias de la contractilidad), y
- Biomarcadores cardíacos elevados (preferible CK-MB) en las primeras 72 h después del procedimiento, que consiste en al menos una muestra post-procedimiento con un valor pico superior a 15 veces el límite superior de referencia para la troponina o 5 veces para CK-MB. Si los biomarcadores cardíacos están incrementados basalmente (>percentil 99), se requiere un aumento adicional de al menos el 50% en los valores post-procedimiento.

b. IAM espontáneo (>72 h tras el procedimiento). Cualquiera de los siguientes criterios:

- La detección de subida y/o caída de los biomarcadores cardíacos (preferiblemente troponina) con al menos un valor por encima del percentil 99, junto con evidencia de isquemia miocárdica con al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas de isquemia.
 - Cambios en el ECG indicativos de nueva isquemia [nuevos cambios del segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda (BRI)].
 - Nuevas ondas Q patológicas en al menos dos derivaciones contiguas.

- Pruebas de imagen de una nueva pérdida de miocardio viable o nueva alteración segmentaria de la contractilidad.
 - Muerte cardíaca súbita e inesperada, que implica un paro cardíaco, a menudo con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, y acompañados de presuntamente nueva elevación del segmento ST o nuevo BRI y/o evidencia de nuevo trombo por angiografía coronaria y/o en la autopsia, pero la muerte ocurre antes de que se pueden obtener muestras de sangre, o en un momento antes de la aparición de los biomarcadores cardíacos en la sangre.
 - Hallazgos patológicos de un IAM.
-
- **Ictus y AIT.** Recogido según las definiciones VARC-2:
 - a. Criterios diagnósticos:
 - Episodio agudo de un déficit neurológico focal o global con al menos uno de los siguientes: cambio en el nivel de conciencia, hemiplejía, hemiparesia, entumecimiento o pérdida de sensibilidad que afecta un lado del cuerpo, disfasia o afasia, hemianopsia, amaurosis fugax, u otros signos neurológicos o síntomas compatibles con un ictus.
 - Ictus: Duración de un déficit neurológico focal o global >24 h, o <24h si hay disponible documentación de neuroimagen de una nueva hemorragia o infarto, o si el déficit neurológico resulta en muerte.
 - AIT: Duración de un déficit neurológico focal o global <24 h, cualquier prueba de neuroimagen no demuestra una nueva hemorragia o infarto.

- No hay ninguna otra causa fácilmente identificable para la presentación clínica (por ejemplo, tumor cerebral, traumatismo, infección, hipoglucemia, lesión periférica, influencias farmacológicas), a determinar por o en conjunto con el neurólogo designado.
- Confirmación del diagnóstico por al menos uno de los siguientes:
 - Neurólogo o especialista en neurocirugía.
 - Prueba de neuroimagen (tomografía computarizada o resonancia magnética del cerebro), pero el ictus puede ser de diagnóstico clínico por sí solo.

b. Clasificación del ictus:

- Isquémico: episodio agudo de disfunción focal cerebral, espinal o retiniana causado por infarto del tejido del sistema nervioso central.
- Hemorrágico: episodio agudo de disfunción focal o global cerebral, espinal causado por sangrado intraparenquimatoso, intraventricular, o subaracnoideo.
- Un derrame cerebral puede clasificarse como indeterminado si no hay suficiente información para permitir la categorización como isquémico o hemorrágico.

c. Definiciones de ictus:

- Ictus invalidante: Escala Modificada de Rankin (EMR) de 2 o más a los 90 días y aumento de al menos una categoría EMR desde la basal.
- Ictus no invalidante: una puntuación EMR de <2 a 90 días, o aquel que no resulta en aumento de al menos una categoría EMR desde la basal.

- **Infección nosocomial:** Toda infección adquirida durante el ingreso del procedimiento. Por extensión toda infección hasta las 72 horas del alta hospitalaria se considera nosocomial.
- **Insuficiencia renal aguda post-procedimiento sin necesidad de hemodiálisis.** Se tomó la definición clásica derivada del intervencionismo coronario: cualquier incremento de la creatinina $>0,5$ mg/dl ó $>50\%$ de la cifra basal, atribuible al procedimiento. El documento de consenso VARC recomendó la clasificación modificada RIFLE y el VARC-2 la clasificación AKIN, pero se mantuvo la definición tomada al inicio de este estudio para evitar errores de clasificación. Los pacientes que requirieron hemodiálisis se recogieron en una variable separada.
- **Insuficiencia renal aguda post-procedimiento que precisa hemodiálisis.** También incluye cualquier otra técnica de depuración extrarrenal como la hemofiltración.
- **Intubación prolongada.** Aquella que se prolonga >24 h post-IPVA. Por protocolo, todos los pacientes se intervinieron bajo anestesia general, intentando en todos los casos la extubación en la misma sala de hemodinámica o lo más precozmente posible.
- **Nuevo implante de marcapasos definitivo.**
- **Muerte.** Variable principal del estudio. Se recogió el hecho de la muerte y la causa de la misma. Recogida según las definiciones VARC-2:
 - a. Mortalidad por todas las causas.
 - b. Mortalidad cardiovascular. Cualquiera de los siguientes criterios:

- Muerte debida a una causa cardíaca próxima (por ejemplo, infarto de miocardio, taponamiento cardíaco, empeoramiento de insuficiencia cardíaca).
 - Muerte causada por enfermedades vasculares no coronarias, tales como eventos neurológicos, embolia pulmonar, aneurisma aórtico roto, aneurisma disecante, u otra enfermedad vascular.
 - Todas las muertes relacionadas con el procedimiento, incluyendo las relacionados con una complicación del procedimiento o tratamiento de una complicación del procedimiento.
 - Todas las muertes relacionadas con la válvula incluyendo la disfunción valvular estructural o no estructural u otros acontecimientos adversos relacionados con la válvula.
 - La muerte súbita o sin testigos.
 - La muerte de causa desconocida.
- c. Mortalidad no cardiovascular: cualquier muerte en la que la principal causa de muerte está claramente relacionado con otras situaciones (por ejemplo, traumatismo, cáncer, suicidio).
- **Número de prótesis implantada.** 23, 26 o 29 mm.
 - **Sangrado.** Se recogieron únicamente los producidos durante el ingreso hospitalario del procedimiento. Se clasificaron según las definiciones VARC-2:
 - a. Sangrado potencialmente mortal o incapacitante:
 - Hemorragia fatal (BARC tipo 5), o

- Sangrado en un órgano crítico, tales como intracraneal, intraespinal, intraocular, o pericárdico precisando pericardiocentesis, o intramuscular con síndrome compartimental (BARC tipo 3b y 3c), o
- Sangrado causando shock hipovolémico o hipotensión severa que requiere vasopresores o cirugía (BARC tipo 3b), o
- Sangrado manifiesto con una caída en la hemoglobina >5 mg/dl o transfusión de sangre completa o concentrado de hematíes >4 unidades (BARC tipo 3b).

b. Sangrado mayor (BARC tipo 3a):

- Sangrado manifiesto ya sea asociado a una caída en el nivel de hemoglobina de al menos 3 mg/dl o con necesidad de transfusión de dos o tres unidades de sangre completa o concentrado de hematíes, o causando ingreso o lesiones permanentes, o que requiere cirugía y
- No cumple con los criterios de sangrado potencialmente mortal o incapacitante.

b. Sangrado menor (BARC tipo 2 o 3a, dependiendo de la gravedad):

- Cualquier sangrado digno de mención clínica (por ejemplo, hematoma de punto de acceso) que no califica como potencialmente mortal, discapacitante, o mayor.

- **Taponamiento cardíaco:** (según definición VARC-2) evidencia de nuevo derrame pericárdico asociado a inestabilidad hemodinámica y claramente relacionado con el IPVA. Incluido en la categoría de sangrado amenazante para la vida.

- **Trasfusión.** De concentrados de hematíes. No necesariamente asociada a sangrado.
- **Tratamiento antitrombótico al alta.**

C. VARIABLES COMBINADAS VARC-2

- **Éxito del dispositivo (*device success*).** Ausencia de mortalidad del procedimiento, implantación de una sola prótesis aórtica en su posición anatómica correcta y normofunción de la prótesis (ausencia de *mismatch*, gradiente medio <20 mmHg o velocidad pico < 3 m/seg y ausencia de insuficiencia protésica moderada o severa).
- **Seguridad precoz a 30 días (*early safety*).** Variable combinada modificada de la definición VARC-2 y medida a 30 días del procedimiento: mortalidad por cualquier causa, cualquier ictus, sangrado que amenaza la vida, daño renal agudo post-procedimiento con la definición de este estudio (en documento VARC-2, AKIN grado 2 ó 3), obstrucción coronaria requiriendo intervención, complicación vascular mayor o disfunción protésica requiriendo intervención (SVQ, IPVA, valvuloplastia).
- **Eficacia clínica después de 30 días (*Clinical efficacy*).** Mortalidad por cualquier causa, cualquier ictus, rehospitalización por síntomas relacionados con la prótesis o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, progresión a clase funcional NYHA III ó IV, o disfunción protésica. Se utilizó como definición de acontecimiento adverso mayor en el seguimiento.

- **Disfunción protésica (*structural valve deterioration*).** Gradiente medio >20 mmHg, orificio efectivo valvular $<0,9 - 1,1$ cm² y/o índice de velocidad doppler $<0,35$ m/seg; o insuficiencia moderada o severa de la prótesis o necesidad de re-sustitución valvular. El índice de velocidad doppler no se midió de forma rutinaria en este estudio.
- **Seguridad protésica relacionada con el tiempo (*time-related valve safety*).** Variable combinada propuesta en definiciones VARC-2 no utilizada en este estudio.

D. VARIABLES COMBINADAS VARC-1. Estas variables no fueron utilizadas en este estudio, pero se exponen a continuación como referencia ya que son las utilizadas por muchos de los artículos publicados y se han comentado en la discusión (sección 5).

- **Éxito del dispositivo (*device success*) VARC-1.** Éxito en acceso vascular, en la situación e implantación de la prótesis y en la retirada del catéter de liberación; correcto posicionamiento anatómico de la prótesis; implantación de una sola prótesis aórtica en su posición anatómica correcta; y normofunción de la prótesis (AVA $>1,2$ cm² y gradiente medio <20 mmHg o velocidad pico <3 m/seg y ausencia de insuficiencia protésica moderada o severa).
- **Seguridad precoz a 30 días VARC-1 (*combined safety endpoint*).** Variable medida a 30 días del procedimiento: mortalidad por cualquier causa, ictus mayor, sangrado que amenaza la vida o inhabilitante, daño renal agudo RIFLE 3 incluyendo hemodiálisis, IAM peri-procedimiento, complicación vascular mayor o nuevo procedimiento relacionado con disfunción protésica (quirúrgico o percutáneo).

- **Eficacia a 1 año o mayor seguimiento VARC-1 (*combined efficacy endpoint*).** Mortalidad por cualquier causa (después de 30 días); fallo del tratamiento actual de la EA requiriendo ingreso hospitalario por síntomas de descompensación cardíaca o relacionada con la válvula; o disfunción protésica (AVA $<1,2 \text{ cm}^2$ o gradiente medio $\geq 20 \text{ mmHg}$ o velocidad pico $\geq 3 \text{ m/seg}$ o insuficiencia protésica moderada o severa).

ANEXO 2. Listado de publicaciones en revistas científicas y comunicaciones presentadas en congresos asociadas al programa de implante percutáneo de válvula aórtica.

A. PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS.

a) Como primer autor.

- Transcatheter aortic valve implantation: Current status and future perspectives. Salinas P, Moreno R, Lopez-Sendon JL. World J Cardiol 2011;3:177-85.
- Clinical and prognostic implications of atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Salinas P, Moreno R, Calvo L, Jiménez-Valero S, Galeote G, Sánchez-Recalde A, López-Fernández T, Garcia-Blas S, Iglesias D, Riera L, Moreno-Gómez I, Mesa JM, Plaza I, Ayala R, Gonzalez R, López-Sendón JL. World J Cardiol. 2012 Jan 26;4:8-14.
- Transcatheter aortic valve implantation: results of a new therapeutic option for high surgical risk aortic stenosis. Salinas P, Moreno R, Calvo L, Dobarro D, Jiménez-Valero S, Sánchez-Recalde A, Galeote G, Riera L, González Montalvo JI, Plaza I, Mariscal F, Gonzalez-Davia R, López T, Moreno M, Alvarez A, Cuesta E, Garzon G, Filgueiras D, Moreno-Gomez I, Mesa JM, López-Sendon JL. Rev Port Cardiol. 2012 Feb;3:143-9.
- Transfemoral aortic valve implantation in a patient with mitral bioprosthesis: technical features and forethoughts. Salinas P, Moreno R, Calvo L, López-Fernández T, Riera L, López-Sendón J. Rev Esp Cardiol. 2012 Sep;65:853-5.

- Does new onset atrial fibrillation have a true impact on the incidence of stroke after transcatheter aortic valve implantation? Salinas P, Moreno R, Sanchez-Recalde A, Jimenez-Valero S, Galeote G, Calvo L, Plaza I, Lopez-Sendon J. J Am Coll Cardiol. 2012 Jul 17;60:236-7.
- Neurovascular rescue for thrombus-related embolic stroke during transcatheter aortic valve implantation. Salinas P, Moreno R, Frutos R, Lopez-Sendon JL. JACC Cardiovasc Interv. 2013 Sep;6:981-2.

b) Como coautor.

- Causes of peri-operative mortality after transcatheter aortic valve implantation: a pooled analysis of 12 studies and 1223 patients. Moreno R, Calvo L, Salinas P, Dobarro D, Santiago JV, Sanchez-Recalde A, Galeote G, Riera L, Moreno-Gomez I, Mesa J, Plaza I, Lopez-Sendon J. J Invasive Cardiol. 2011 May;23:180-4.

c) Otras publicaciones del departamento de Cardiología Intervencionista relacionadas con la Tesis Doctoral en las que no he participado como autor.

- Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with symptomatic severe aortic stenosis rejected for surgical valve replacement. Moreno R, Calvo L, Filgueiras D, López T, Sánchez-Recalde A, Jiménez-Valero S, Galeote G, López-Sendón JL. Rev Esp Cardiol. 2008 Nov;61:1215-9.
- Implantación de prótesis valvulares aórticas por vía transfemoral. Evaluación de pacientes candidatos al procedimiento. Dobarro D, Moreno R, Filgueiras D, Calvo L, López-Fernández T, Sánchez-

Recalde A, Jiménez-Valero S, Galeote G, Gómez-Rubín M del C, Moreno-Gómez I, Mesa JM, Plaza I, López-Sendón JL. Med Clin (Barc). 2009 Sep 26;133:414-21.

- Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study. Moreno R, Dobarro D, López de Sá E, Prieto M, Morales C, Calvo Orbe L, Moreno-Gomez I, Filgueiras D, Sanchez-Recalde A, Galeote G, Jiménez-Valero S, Lopez-Sendon JL. Circulation. 2009 Aug 4;120:e29-30.
- Severe septal hypertrophy: is it necessarily a contraindication for the transcatheter implantation of an Edwards-Sapien prosthesis? Moreno R, Calvo L, García E, Dobarro D. Rev Esp Cardiol. 2010 Feb;63:241-2.
- Estenosis aórtica grave en situación crítica. Gomez Rubin De Celix MC, Moreno R, Dobarro D, Calvo L, Lopez De Sa E, Lopez-Sendon JL. Medicina intensiva. 2012;36:513-5.

B. COMUNICACIONES ACEPTADAS EN CONGRESOS.

a) Como primer autor.

- Análisis de consistencia entre diferentes modalidades ecocardiográficas 2d y 3d en el contexto de estudio preimplantación percutánea de válvula aórtica. Pablo Salinas Sanguino, David Dobarro Pérez, Teresa López Fernández, Laura Peña Conde, Elena Refoyo Salicio, Luis Calvo Orbe, Raúl Moreno Gómez, José Luis López-Sendón Hentschel. Comunicación oral nº 172 en el Congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2010. Octubre 2010, Valencia. Rev Esp Cardiol. 2010;63 Supl 3:1-217.

- Causes of early and late death after transcatheter aortic valve implantation: a pooled analysis from 12 studies. P. Salinas, R. Moreno, L. Calvo, D. Dobarro, S. Jimenez-Valero, A. Sanchez-Recalde, G. Galeote, L. Riera, I. Moreno-Gomez, J. Lopez-Sendon. Abstract 85234 (Poster 596) in ESC Congress 2011, Paris. Eur Heart J (2011) 32(suppl 1): 1-312.
- Learning curve of transcatheter aortic valve implantation: trends in mortality over the years. P. Salinas, R. Moreno, L. Calvo, D. Dobarro, G. Galeote, S. Jimenez-Valero, A. Sanchez-Recalde, A. Alvarez, I. Plaza, J. Lopez-Sendon. Abstract 85669 (Poster 306) in ESC Congress 2011, Paris. Eur Heart J (2011) 32(suppl 1): 633-933.
- Implicaciones de la fibrilación auricular previa en pacientes sometidos a implantación percutánea de prótesis valvular aórtica. Pablo Salinas, Raúl Moreno, Luis Calvo Orbe, Santiago Jiménez-Valero, Guillermo Galeote, Ángel Sánchez Recalde, Ignacio Plaza Pérez y José Luis López-Sendón. Abstract 471 (Comunicación mini-oral) en el Congreso de las enfermedades cardiovasculares (SEC 2011). Octubre 2011, Maspalomas. Rev Esp Cardiol.2011; 64(Supl.3): 62-152.
- Resultados clínicos y ecocardiográficos a largo plazo de la implantación percutánea de prótesis valvulares aórticas. Pablo Salinas, Raúl Moreno, Diego Iglesias del Valle, Luis Calvo Orbe, Santiago Jiménez-Valero, Ángel Sánchez Recalde, Ignacio Plaza Pérez y José Luis López-Sendón. Abstract 943 (Póster) en el Congreso de las enfermedades cardiovasculares (SEC 2011). Octubre 2011, Maspalomas. Rev Esp Cardiol.2011; 64(Supl.3) :153-416.
- Seguimiento ecocardiográfico a dos años de prótesis aórtica transfemoral tipo Edwards-SAPIEN. Pablo Salinas, Raúl Moreno, Sergio García Blas, Luis Calvo Orbe, Teresa López-Fernández, Mar Moreno Yangüela, Ignacio Plaza Pérez y José Luis López-Sendón. Abstract 1326 (Póster) en el Congreso de las enfermedades

cardiovasculares (SEC 2011). Octubre 2011, Maspalomas. Rev Esp Cardiol.2011; 64(Supl.3) :153-416.

- Impacto pronóstico a largo plazo de las decisiones tomadas por el "heart team" sobre pacientes derivados para implante percutáneo de válvula aórtica. Pablo Salinas, Raúl Moreno, Diego Iglesias, Luis Calvo, Teresa López-Fernández, José María Mesa García, Ignacio Plaza y José Luis López Sendón. Póster en Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) SEC 2012 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, Octubre 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:272.
- Valor pronóstico del EuroSCORE-2 en pacientes tratados con implante percutáneo de válvula aórtica. Pablo Salinas, Sergio García-Blas, Diego Iglesias, Raúl Moreno, Luis Calvo, José María Mesa, Ignacio Plaza y José Luis López-Sendón. Comunicación mini-oral en Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) SEC 2012 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, Octubre 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:83.
- El pronóstico del implante percutáneo de válvula aórtica por acceso transapical no es peor que el transfemoral si el riesgo basal es similar. Pablo Salinas, Ulises Ramírez-Valdiris, Raúl Moreno, Elkin González, Omar Razzo, Ignacio Plaza, José Luis López Sendón y José María Mesa. Comunicación mini-oral en Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) SEC 2012 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, Octubre 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:54.

b) Como coautor.

- Imagen cardiaca en evaluación preimplantación percutánea de válvula aórtica: comparación de ecocardiografía transtorácica, transesofágica

- 2D y 3D. David Dobarro Pérez, Pablo Salinas Sanguino, Carmen Gómez Rubín de Célix, David Filgueiras Rama, Francisco Javier Domínguez Melcón, Gabriela Guzmán Martínez, Mar Moreno Yangüela, José Luis López-Sendón Hentschel. Comunicación oral nº 527 en el Congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2010. Octubre 2010, Valencia. Rev Esp Cardiol. 2010;63 Supl 3:1-217.
- Perfil clínico y pronóstico de los pacientes rechazados para implantación percutánea de prótesis valvular aórtica. Diego Iglesias del Valle, Raúl Moreno, Pablo Salinas, Sergio García Blas, Luis Calvo Orbe, José María Mesa, Ignacio Plaza Pérez y José Luis López-Sendón. Abstract 946 (Póster) en el Congreso de las enfermedades cardiovasculares (SEC 2011). Octubre 2011, Maspalomas. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(Supl.3) :153-416.
 - El tratamiento de la estenosis aórtica con implante percutáneo de válvula aórtica reduce la hipertrofia ventricular en el seguimiento. Sergio García Blas, Pablo Salinas Sanguino, Diego Iglesias del Valle, Teresa López Fernández, Mar Moreno Yangüela, Raúl Moreno Gómez, Ignacio Plaza Pérez y José Luis López-Sendón Hentschel. Abstract 955 (Póster) en el Congreso de las enfermedades cardiovasculares (SEC 2011). Octubre 2011, Maspalomas. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(Supl.3) :153-416.
 - Under-deployment and asymmetrical expansion in transcatheter aortic valves. R. Cadenas Chamorro, P. Salinas, R. Moreno, L. Calvo, S. Jimenez-Valero, A. Sanchez-Recalde, G. Galeote, A.M. Iniesta, I. Plaza, J.L. Lopez-Sendon. Abstract P4191 in the European Society of Cardiology Congress 2012. European Heart Journal (2012) 33 (Abstract Supplement), 715.
 - Pronóstico a largo plazo de pacientes desestimados para implantación percutánea de válvula aórtica. Diego Iglesias, Raúl Moreno, Pablo Salinas, Luis Calvo, Santiago Jiménez-Valero, Ángel Sánchez-

Recalde, Ignacio Plaza y José Luis López-Sendón. Póster en Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) SEC 2012 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, Octubre 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:273.

- Expansión y recoil de prótesis aórticas percutáneas expandibles con balón. Sergio García-Blas, Raúl Moreno, Pablo Salinas, Luis Calvo, Ángel Sánchez Recalde, José María Mesa, Ignacio Plaza y José Luis López-Sendón. Póster en Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) SEC 2012 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, Octubre 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:427.
- Infraexpansión y expansión asimétrica en las válvulas aórticas transcatóter. Rosalía Cadenas Chamorro, Pablo Salinas, Raúl Moreno, Luis Calvo, Ángel Sánchez-Recalde, Santiago Jiménez, Guillermo Galeote y José Luis López-Sendón. Póster en Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) SEC 2012 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, Octubre 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:458.
- Seguimiento a 3 años de una cohorte de pacientes tratados con implante percutáneo de válvula aórtica. Sergio García Blas, Pablo Salinas Sanguino, Raúl Moreno Gómez, Luis Calvo Orbe, Santiago Jiménez-Valero, Ángel Sánchez-Recalde, Ignacio Plaza y José Luis López Sendón. Póster en Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) SEC 2012 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla, Octubre 2012. Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3:453.
- Pronóstico y predictores de mortalidad en pacientes rechazados para implantación percutánea de válvula aórtica. Diego Iglesias, Pablo Salinas, Sergio García-Blas, Raúl Moreno, Luis Calvo, Santiago Jiménez-Valero, Ignacio Plaza y José Luis López-Sendón.

Comunicación Oral en Congreso de la Sociedad Española de Cardiología. SEC 2013. Valencia, Octubre 2013. Rev Esp Cardiol. 2013;66 Supl 1:273.

Madrid, 21 de Agosto de 2014

